Martin Trendel

Untersuchungen zur postnatalen Kapillarisierung des somatosensorischen Cortex der weißen Ratte

Diss München
1983

Aus dem Institut für Mikroskopische Anatomie

der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. W. Lange

Untersuchungen zur postnatalen Kapillarisierung des somatosensorischen Cortex der weißen Ratte

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Martin Trendel

aus Essen

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med W. Lange

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Frick

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.1983

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Inhalt

I. Einleitung

A Gefässversorgung des Endhirncortex S. 1

B Quantitative Morphologie und Funktion des Kapillarnetzes S. 3

C Ontogenese der Cortexgefässe bei der Ratte S. 6

D Regulation und Plastizität des Kapillarwachstums S. 9

E Zweck der vorliegenden Arbeit S. 12

II. Ontogenese des Endhirncortex bei der Ratte

A Struktur S. 13

B Energiestoffwechsel S. 28

C Funktion S. 36

III. Material und Methoden S. 43

A Aufzucht und Auswahl der TIERE S. 44

B Herstellung der PRÄPARATE S. 46

C Aufnahme und Verarbeitung der DATEN S. 48

IV. Resultate S. 54

A Entwicklung der Kapillarlängendichte im Cortexdurchschnitt, LV 0 S. 55

B Entwicklung der Kapillarlängendichte in den Schichten, LV 1-10 S. 62

V. Diskussion S. 76

A Material und Methoden S. 77

B Vergleich der Resultate mit Daten aus der Literatur S. 82

C Postnatale Entwicklung der Kapillardichte und Beziehung zur Entwicklung des Endhirncortex S. 87

VI. Zusammenfassung S. 99

VII. Abkürzungen S.100

VIII. Tabellenanhang S.101

IX. Literatur S.113

X. Danksagung S.135

XI. Lebenslauf S.136

Einleitung

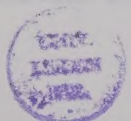
I.A Gefäßversorgung des Endhirncortex

Das Gehirn wird auf folgende Weise mit Gefäßen versorgt:Senkrecht zu den äußeren (meningealen) und inneren (ventrikulären) Oberflächen dringen Gefäßstämme in die Hirnsubstanz ein. Sie verzweigen sich in unterschiedlicher Tiefe und speisen bzw. drainieren dann Kapillarnetze (PFEIFER 1930, CRAIGIE 1955, LIERSE 1963,RAVENS 1974, WOLFF et al. 1975).

Dieses Prinzip gilt auch für die Versorgung des Endhirncortex. Über die Zahl der durch Länge und Durchmesser unterscheidbaren Gefäßklassen besteht in der Literatur keine Einigkeit (zwei: DURET 1874 (Mensch); drei: LAZORTHES et al. 1968 (Mensch), WOLFF 1978 (Ratte), BÄR 1980 (Ratte); fünf: DUVERNOY et al. 1981 (Mensch)).

DURET (1874, zit. nach PFEIFER 1928) beschrieb die Gefäßversorgung des Endhirncortex beim Menschen folgendermaßen: Oberflächlich liege ein oberflächenparalleles Netzwerk aus viereckigen Maschen (ca. 0.5 mm des Cortex); darunter sei ein Raum von 2 mm angefüllt mit polygonalen, ziemlich feinen Kapillarmaschen. Dann folge ein Übergangsnetz (reseau de transition, ca. 1 mm) aus größeren Maschen. Das oberflächliche Netzwerk bestünde aus feinen Anastomosen zwischen den Arterien, die darunter befindlichen beiden Kapillarnetze würden von 2 verschieden langen Arterienpopulationen gespeist (Rami corticales und medullares). Durch das Übergangsnetz fließe das Blut in Venen zur Hirnoberfläche ab.

PFEIFER (1928) stellte die Morphologie der Cortexgefäße durch sorgfältige Tuscheinjektionen an 100-200 Mikrometer dicken Schnitten dar. Er schlug vor, Begriffe wie "Netzstruktur" und "Maschenwerk" zur Beschreibung des Kapillarverlaufs im Cortex und "Beschreibungen desselben mit Worten wie kleine, große, rundliche, ovale, polygonale Maschen" fallenzulassen. Statt



dessen spricht er von "dreidimensionalen Raumkurven", in denen sich das Kapillarsystem als Kontinuum entfalte. Allerdings ist der Begriff "Kapillarnetz" bis heute gebräuchlich geblieben.

Die Kapillaren des Neocortex verlaufen (mit Einschränkungen,s.Disk.) ohne bevorzugte Richtung, i s o t r o p (EINS & BAR 1978). Die Isotropie hat funktionelle und methodische Bedeutung (s.u.). In den Gehirnen von Fischen, Amphibien und Beuteltieren (Marsupialiern) ist ein gerichteter Kapillarverlauf in Form von doppelläufigen Kapillarschlingen beschrieben worden (SCHöBL 1878, WISLOCKI & CAMPBELL 1937, SCHARRER 1939, LIERSE 1963).

I.B Quantitative Morphologie und Funktion des Kapillarnetzes

Quantitative Morphologie des Kapillarnetzes

ABY formulierte 1899 die Hypothese, daß die Kapillardichte an verschiedenen Stellen eines Organs (zu einem bestimmten Alter) ein Index für die Stoffwechselintensität in diesem Gebiet sei ("Principle of Histologic Angiology").

CRAIGIE begann 1920 mit einer Serie von Arbeiten über die Kapillardichte ("Vascularity") in vielen Gebieten des Zentralnervensystems der Ratte (später auch bei anderen Wirbeltierklassen, Literaturübersicht CRAIGIE 1945). In seiner ersten Arbeit faßte er die Kenntnisse seiner Zeit über Kapillarisierung, Durchblutung, Stoffwechsel und Funktion des Nervengewebes zusammen: Viele Untersucher hatten beschrieben, daß die graue Substanz reichlicher kapillarisiert ist als die weiße, es wurde eine proportionale Beziehung zwischen Nervenzelldichte und Kapillardichte angenommen.Der Blutfluß durch das Gehirn war als relativ hoch bekannt, aber dennoch herrschte 1920 die (nicht einhellige) Meinung, der Sauerstoffverbrauch des Gehirns sei gering. Über die funktionelle Bedeutung von Stoffwechselunterschieden im Gehirn war nichts bekannt, die Natur der nervösen Erregung wurde als "ungelöst, und offenbar von vielen als unlösbar" (Lillie 1918) betrachtet.

CRAIGIE's Untersuchungen bestätigten die unterschiedliche Gefäßdichte von grauer und weißer Substanz, aber er fand auch innerhalb der grauen Substanz Unterschiede in der Gefäßdichte: Im Hirnstamm und Rückenmark fand er ("scharf getrennt") die sensiblen, sensorischen und assoziativen Kerne stärker vaskularisiert als die motorischen Kerne (1920), im Neocortex die Lamina granularis interna (Lam. IV) am stärksten und die supragranulären Laminae

I-III stärker als die infragranulären V-VI (1921). Er zog daraus den Schluß, daß die Laminae I-IV rezeptive und assoziative Aufgaben hatten, während die infragranulären Schichten corticofugale Fasern abgeben müßten. V.a. auf Grund seiner ontogenetischen Arbeiten (1924, 1925) sah er die ABY'sche Hypothese als erwiesen an,jedoch bleiben hier noch Unklarheiten. Der Zusammenhang zwischen Durchblutung, Energiemetabolismus und Funktion ist dagegen heute "unwidersprochen" etabliert (PAWLICK et al. 1981, s.aber CREUTZFELD 1983,S.111).

An dieser Stelle noch einige methodische Anmerkungen: CRAIGIE (und viele andere Untersucher) maßen die Kapillarlängen an Projektionen von 20-30 Mikrometer dicken Schnitten. Dazu müssen die Gefäße mit Farbstoff injiziert (CRAIGIE) bzw. der Inhalt (Erythrozyten:PETREN 1938) oder die Wand gefärbt werden (Versilberung: MEREI et al. 1969, alk.Phosphatasereaktion: HUNZICKER et al. 1974). EAYRS 1954 und HORSTMANN 1959 wendeten eine einfachere Methode an: Sie zählten die Kapillaranschnitte pro Fläche. Die Zahl der Kapillaranschnitte pro Fläche ist bei zufälliger Orientierung der Kapillaren der Kapillarlänge im Gewebsvolumen proportional (s. Material und Methoden).Bei Schnittdicken von 1-2 Mikrometer (Semidünnschnitte) liefern solche Zählungen ohne Schnittdickenkorrektur zuverlässige Ergebnisse. Der Meßvorgang ist (mit einigem technischen Aufwand) automatisierbar (BAR 1978).

Funktion des Kapillarnetzes

KROGH (1919) entwickelte auf Grund seiner Untersuchung über die Kapillarversorgung der quergestreiften Muskulatur ein theoretisches Modell der Sauerstoffversorgung des Gewebes. In diesem Modell wird der Versorgungsbereich der einzelnen Kapillare als Zylinder beschrieben, dessen Achse das versorgende Gefäß bildet. Entlang der Gefäßachse (vom arteriellen zum venösen Schenkel) und zu den Rändern des Gewebszylinders hin fällt der

Sauerstoffdruck ab: Die entsprechenden Gewebsanteile sind weiniger gut mit Sauersoff versorgt und bei Verminderungen der Durchblutung oder des Sauerstoffpartialdruckes im Blut von Hypoxie bedroht. Das KROGH'sche Durchblutungsmodell beschreibt die Bedingungen für den Atemgaswechsel in einem Gewebeareal, das von parallelen Kapillaren gleichsinnig durchströmt wird, die in der gleichen Ebene beginnen und enden.(Dieses Modell trifft auch für den Muskel nur näherungsweise zu: s. JAMES 1981).

Bis in die 60er Jahre hinein legten die meisten Untersucher funktionellen Betrachtungen des Kapillarsystems im Gehirn das KROGH'sche Zylindermodell zu Grunde (OPITZ 1948, THEWS 1959, HORSTMANN 1960, LIERSE 1963). DIEMER (1963) verbesserte diese Modellvorstellung: Er ging von antiparallel durchströmten Kapillaren aus; die von einem Gefäß versorgten Gewebsgebiete lassen sich in diesem Modell als Kegel beschreiben. GRUNEWALD (1969) entwickelte diese Vorstellung weiter. Er zeigte (1973), daß ein vollständig asymmetrischer Verlauf der Kapillaren die höchsten Sauerstoffgradienten im Gewebe erzeugt.

Die funktionelle Bedeutung der Schlingenkapillaren ist wenig untersucht, aber die theoretischen Überlegungen zur Optimierung der Sauerstoffversorgung durch Asymmetrie des Kapillarnetzes legen den Gedanken an eine evolutive Weiterentwicklung der Kapillarversorgung im Säugergehirn nahe (LEWIS 1957).

Zum Verständnis der Funktion des Kapillarnetzes sind außerdem hämodynamische Aspekte zu berücksichtigen. So zeigt die Geschwindigkeit, mit der einzelne Erythrozyten Cortexkapillaren passieren, hochfrequente Schwankungen (40-60 Hz), die positiv mit dem Krümmungsgrad der Kapillaren korrelieren.Die funktionelle Bedeutung dieser und weiterer Beobachtungen ist bis jetzt unklar (PAWLICK et al. 1981).

I.C Ontogenese der Cortexgefäße bei der Ratte

Das Gestationsalter in Tagen ist in dieser Arbeit mit E0-E22, das postnatale Alter mit P0,P1 ... (P0=Geburtstag) angegeben. Die Daten der zitierten Autoren sind - soweit nach ihren Angaben möglich- auf diese Einteilung korrigiert.

Bei der Entwicklung der intracorticalen Gefäße lassen sich nach BAR (1980) drei Stadien unterscheiden, die unscharf ineinander übergehen:

1) Bildung der Gefäßstämme (E11-P7)

Auf der Oberfläche der Anlage des Telencephalon bilden mesenchymale Zellen "Angioblasteninseln" (CONRADI 1980,"blood islands" TILNEY & CASAMAJOR 1917), aus denen sich ein "epiparenchymaler Gefäßplexus" (WOLFF et al. 1975) differenziert. Dieser Plexus beginnt an E10 die lateroventrale Hemisphärenoberfläche zu bedecken (WOLFF et al. 1975, WOLFF 1976). Gefäßstämme wachsen senkrecht zur Oberfläche ein (E11-E13: BAR & WOLFF 1972a, E12 E14: CONRADI 1980), dringen zur Ventrikularzone vor, sprossen aus und bilden einen "subependymalen Plexus" (E12: WOLFF et al. 1975), 2-3 Zellagen unter der Ventrikeloberfläche (TILNEY & CASAMAJOR 1917, CONRADI 1980), sowie einen "subcorticalen Plexus" in der Intermediärzone (E13: WOLFF 1976).
Diese ersten Gefäße haben sinusoidalen Charakter:interzelluläre Lücken und eine lückenhafte Basalmembran, ein undifferenziertes Epithel, welches kleine Löcher aufweist und an manchen Stellen abgeplattet ist. Nach E14 ist der sinusoide Aspekt mit der Differenzierung von Perizyten verschwunden (BÄR & WOLFF 1972a).

Die oben erwähnten Gefäßsprosse bestehen aus soliden Zellsträngen. An der Spitze, die etwas verdickt ist ("end bulb", "growth cone") wachsen pseudopodienartige Zytoplasmaausläufer vor ("tentacles"). Diese Tentakeln können auch von Endothelien kanalisierter Gefäße auswachsen. Nach Fusion der Sprosse mit einem Gefäß oder einem anderen Gefäßspross bildet sich das Lumen durch (i) interzelluläre Spaltenbildung oder (ii) intrazelluläre Kanalisation (BÄR & WOLFF 1972b, DYSON et al. 1976). Die intrazelluläre Kanalisation führt zu nahtlosen Kapillarwandabschnitten ("seamless endothelia" BÄR & WOLFF 1972b).

WOLFF hat folgende Hypothese von der Bildung verschieden langer Gefäßstämme formuliert:Die Bildung der Gefäßstämme erfolgt in Wechselwirkung mit der Wanderung der Neurone in die corticale Platte und ihrer Differenzierung bis kurz nach der Geburt. Mit der Dickenzunahme der Cortexanlage sprießen von der leptomeningealen Oberfläche her neue Gefäßstämme ein, aber nicht mehr so tief. Die älteren Gefäße werden in die Länge gezogen. So lassen sich am erwachsenen Cortex (mindestens) drei verschieden lange radiale Gefäßpopulationen unterscheiden: Die ältesten durchziehen den ganzen Cortex (Rami medullares), geben in den oberen Schichten nur wenige Äste ab und versorgen die Laminae V-VI. Die mittleren Gefäße versorgen Lamina IV, die jüngsten und kürzesten die Laminae I-III (Rami corticales). Die Gefäße haben ein verschieden großes Ausbreitungsgebiet: Die ältesten das größte (ca. 1 mm Durchmesser), die jüngsten das kleinste (150-250 Mikrometer Durchmesser). So besteht die Angioarchitektur des Neocortex aus drei übereinanderliegenden Sätzen von "Gefäßmodulen" (WOLFF 1975,1976,1978).

2) Bildung des kapillären Gefäßnetzes (P8-P20)

In dieser Phase kommt es zur stärksten Endothelproliferation und Gefäßsprossung während der Ontogenese. Die Gefäße verzweigen sich und

parallel dazu - aber 2-3 Tage später - nimmt die Kapillardichte zu (BÄR & WOLFF 1973a). Die Basallamina und die perivasculäre Gliascheide reift aus, die relativ großen extravasculären Räume verschwinden bis auf die (bei üblicher Fixierung) 20-25 nm breiten Spalten des adulten Cortex (CALEY & MAXWELL 1970, BÄR & WOLFF 1972a).

3) "Passive" Veränderungen des Kapillarnetzes (P20-Adult)

Die mitotische Aktivität der Endothelien hat stark nachgelassen . Die Endothelzellen flachen sich ab und werden länger, der Anteil doppeltgeschichteter Kapillarwandabschnitte sinkt (BÄR 1980).

I.D Regulation und Plastizität des Kapillarwachstums

Regulation des Kapillarwachstums

Die Wachstums- und Differenzierungsvorgänge im Cortex (s.hierzu Abschnitt II) greifen zeitlich und räumlich ineinander und lassen sich vorerst nur phänomenologisch darstellen.

DIEMER hat (1968) postuliert, daß eine chemische Mediatorsubstanz das Wachstum der Gefäße im ZNS steurn soll ("Vasopoietin"). Ein löslicher Angiogenesefaktor wurde zunächst aus Tumoren isoliert (FOLKMAN et al. 1971), aber in den letzten Jahren wurden Angiogenesefaktoren auch in der normalen Retina mehrerer Säugerspezies nachgewiesen (KISSUN et al. 1982).Bisher ist offen, ob sich diese Faktoren auf ein gemeinsames Wirkprinzip zurückführen lassen und welche Rolle sie für die Kapillarproliferation während der Ontogenese spielen.

Plastizität des Kapillarwachstums

Kann das wachsende oder ausgereifte Kapillarnetz auf Veränderungen des äußeren Milieus kompensatorisch reagieren ? Diese Frage wird seit etwa 40 Jahren kontrovers diskutiert.

PETREN (1939) führte an jungen Meerschweinchen ein Lauftraining durch: Er fand um ca. 20% erhöhte Kapillardichten im motorischen Cortex und im Vorderhorn des Rückenmarks, nicht jedoch im somatosensorischen Cortex.

NOELL & SCHNEIDER zeigten 1942, daß die Regulation der Hirndurchblutung mit dem venösen Sauerstoffpartialdruck zusammenhängt. Erreicht der venöse Sauerstoffpartialdruck bei vermindertem Sauerstoffangebot in der Atemluft die "kritische venöse Sauerstoffspannung" von 19 mm HG (Normalwert: 35mm HG), so

wird er durch Steigerung der Durchblutung möglichst lange konstant gehalten. Wenn dieser Kompensationsmechanismus überfordert wird und der venöse Sauerstoffpartialdruck weiter sinkt, kommt es zu Bewußtseinsstörungen. OPITZ und PALME (1944) stellten an höhenangepaßten Versuchspersonen mit EEG- und Schriftbildkontrollen eine Senkung der kritischen venösen Sauerstoffspannung um 4-5 mm HG fest: Sie vermuteten deshalb morphologische Veränderungen im terminalen Gefäßnetz des Gehirns bei Höhenanpassung. Diese Anpassungen könnten theoretisch in einer Zunahme der Kapillarlängendichte (durch Hyperplasie, d.h. Wachstum durch Vorsprossen neuer Elemente) und/oder der Kapillarweite (durch Hypertrophie, d.h. Vergrösserung vorhandener Elemente) bestehen.In einer Serie von Untersuchungen an pialen und retinalen Gefaßen (MERCKER & SCHNEIDER 1949, MERCKER & OPITZ 1949, HUERKAMP & OPITZ 1950, OPITZ 1952) fanden diese Autoren eine durch chronische Hypoxie hervorgerufene Gefäßhypertrophie und interpretierten diese als Adaptationsleistung. Eine Gefäßneubildung im Sinne der Hyperplasie konnten sie nicht nachweisen.

Ebenso fanden MEESSEN & STOCHDORPH (1952) bei Kindern mit chronisch arterieller Hypoxie (Morbus coeruleus) keine Kapillarvermehrung im Endhirncortex; allerdings erfolgte die Auswertung in dieser Studie nicht quantitativ.

Im Gegensatz dazu fand DIEMER, daß die Kapillardichten im Endhirncortex bei Säuglingen mit chronisch arterieller Hypoxie bis zum 3-fachen des normalen Wertes und bei Ratten nach 60 Tagen Hypoxie um 60 % erhöht waren (DIEMER 1965, DIEMER & HENN 1965). Er konstatiert eine durch Hypoxie provozierte Gefäßhyperplasie - zumindest für das frühe Säuglingsalter.

BURIAN 1970 fand eine Erhöhung der Kapillardichte im Hypoxieversuch (max. 47 Tage) bei erwachsenen Ratten von maximal 28 %, außerdem eine Erhöhung der Gefäßteilungsdichte um 15 %.Er hält eine Hypertrophie u n d Hyperplasie des Gefäßnetzes unter diesen Bedingungen für wahrscheinlich.

SIMANOVSKI et al. (1975) fanden unter ihren Versuchsbedingungen sehr hohe

Werte: Nach dieser Arbeitsgruppe steigt die Kapillardichte nach 60 Tagen Training unter Hypoxie auf 613 %, der Kapillardurchmesser nimmt um 25-30 % zu.

BAR et al. fanden in einer Reihe von Untersuchungen (1975a, 75b, 76,77,Zusammenfassung 1980) bei Ratten unter Hypoxie - in Übereinstimmung mit den vorher zitierten Untersuchern - eine Vergrößerung des Durchmessers der Kapillaren. Die Veränderung der Kapillardichte war vom Zeitpunkt und der Dauer der Hypoxiephase abhängig; sie beruhte aber nicht auf einer zusätzlichen Endothelproliferation, sondern war teils durch vermindertes Cortexvolumen (Hypoxie von P14-P54) , teils durch Veränderungen der Endothelwand (Hypoxie von P14-54, P80-120) zu erklären (Verlängerung und Abflachung der Endothelzellen, Reduktion überlappender Wandabschnitte: "telescoping"). Eine erhöhte Rate 3H-Thymidin markierter Endothelzellen fand sich nur bei ganz jungen Ratten (Hypoxie von P4-P14), aber dies führte nicht zu höherer Verzweigungsdichte der Kapillaren, sondern schien die Gefäßwanddicke trotz Dilatation konstant zu erhalten. BAR (1980) vermutet, daß mit der Ausreifung der Kapillarwand (Basallamina und perivasculäre Gliascheide) um P20 die Wirkung von Wachsttumsstimuli auf die Endothelzellen verhindert, die Entwicklung von neuen Kapillarzweigen im adulten Gehirn nur nach Zerstörung der strukturellen Gewebskontinuität möglich sei (s.auch OPITZ 1952).

I.E Zweck der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Studie sollen durch die Untersuchung der normalen postnatalen Entwicklung der Kapillarlängendichte im somatosensorischen Cortex der Albinoratte Vergleichswerte erarbeitet werden für:

1) Ultrastrukturelle Untersuchungen am gleichen Material (Mitochondrienreifung, Synapsenreifung)

2) Versuche, das Kapillarwachstum in der Entwicklung oder bei adulten Tieren zu beeinflussen (Hypoxie, Medikamente).

Von diesen weiterführenden Untersuchungen lassen sich Aufschlüsse über die Regulation und Plastizität der Kapillarentwicklung erhoffen.

II.A Ontogenese des Endhirncortex bei der Ratte: STRUKTUR

1) Neurohistogenese des Endhirncortex S. 14

a Terminologie und Konzept des BOULDER COMMITTEE (1970) S. 14

b Neue Deutung der Marginalzone als "Pallial-Anlage" S. 18

2) Postnatale Entwicklung des Endhirncortex S. 20

a Zellproliferation, Zunahme des Hirngewichts

b Zellreifung und Laminierung S. 21

c Zuwachs von Cortexdicke und Cortexvolumen S. 22

Abnahme der Zelldichte

d Bildung von Fortsätzen S. 23

e Einwachsen von Afferenzen

Thalamo-cortical

Cortico-cortical (callosal) S. 24

Mesencephalo-cortical

f Synaptogenese S. 25

g Myelinisierung S. 26

h Regulation der Cortexentwicklung S. 27

1) Neurohistogenese des Endhirncortex

Vorbemerkungen:

(i) Bei der Entwicklung des Zentralnervensystems treten Strukturen auf, die beim adulten Gehirn nicht mehr erkennbar sind. Die Nomenklatur ist nicht verbindlich geregelt. Zunächst soll der Terminologievorschlag des BOULDER COMMITTEE (1970) erläutert werden. Das Konzept des BOULDER COMMITTEE wurde auf Grund neuerer Untersuchungen in einigen Punkten kritisiert; entsprechend wurden neue Bezeichnungen vorgeschlagen, die anschließend erklärt werden.

(ii) Die Entwicklungsstadien A-C des BOULDER COMMITTEE und die Bildung einer Subventricularzone treffen im Prinzip auf die ganze Anlage des ZNS zu, die Bildung und Differenzierung einer Cortexanlage jedoch nur für Endhirn und Kleinhirn. Das Entwicklungsmuster ist (innerhalb der Gruppe der Mammalier) nicht speziesspezifisch (DOBBING 1972).Die genaueren Angaben dieses Abschnitts beziehen sich auf den Endhirncortex der Albinoratte.

(iii) Das Gestationsalter ist in dieser Arbeit mit E0-E22, das postnatale Alter mit P0,P1...angegeben, Geburtstag ist E22=P0. Die Daten der zitierten Autoren sind -soweit nach ihren Angaben möglich- auf diese Einteilung korrigiert.

a) Konzept und Terminologie des BOULDER COMMITTEE (1970)

Nach dem BOULDER COMMITTEE (1970) sind bei der Endwicklung des Endhirns 5 Stadien zu unterscheiden.

(STADIUM A) Die Wand des Endhirnbläschens besteht an E10 aus einem mehrreihigen Epithel, dessen Zellen sich nicht weiter unterscheiden lassen (Ventrikularzellen).Zytoplasmafortsätze dieser Zellen ziehen zur inneren

(ventrikulären) und äußeren (pialen) Oberfläche der Neuralwand. An der Ventrikelseite sind die Fortsätze durch Desmosomen verknüpft; an der pialen Oberfläche haben sie konische Endfüße, die an der pialen Basallamina inserieren und durch weniger gut ausgebildete Zellhaften verbunden sind (RAKIC 1972, RAEDLER & RAEDLER 1978).
Der Zellkern wandert innerhalb des Zytoplasmaschlauches auf und ab ("to and fro nuclear movement"). Dabei erfolgt ventrikelfern die DNA-Synthese; an der Ventrikelseite runden sich die Zellen ab und teilen sich mitotisch. Der Raum, in welchem die Zellkerne der Ventrikularzellen bei ihren Teilungszyklen wandern, wird als Ventrikularzone definiert.

(STADIUM B) Wenig später (E12-13: RICKMANN et al. 1977, RAEDLER et al. 1975,78,80) entsteht an der pialen Seite eine neue Zone , die Marginalzone. Die Differenzierung dieser Zone folgt einem lateromedialen Gradienten (RICKMANN et al. 1977). Sie enthält die äußeren Fortsätze der Ventrikularzellen, ansonsten aber keinen sie kennzeichnenden Zelltyp (BOULDER COMMITTEE 1970,vgl. hierzu Abschnitt 1.b!). Die Zellkerne der Ventrikularzone dringen bei ihren Wanderungen nicht in die Marginalzone ein.

(STADIUM C) Mit weiterem Dickenwachstum der Neuralwand entsteht zwischen Ventrikularzone und Marginalzone eine neue Schicht, die Intermediärzone ("intermediate zone"; E14: HICKS & D'AMATO 1968). Sie besteht v.a. aus wandernden Neuroblasten, postmitotischen unreifen Nervenzellen (in neueren Arbeiten: "Präneurone").
Während sich die Ventrikularzellen im Stadium A durch kein strukturelles oder funktionelles Kriterium unterscheiden lassen, tritt spätestens hier eine spezialisierte Stützzelle in Funktion, die während der weiteren Entwicklung lange Fortsätze durch die ganze Dicke der Neuralwand bis zur pialen Oberfläche unterhält ("radial fibers": RAKIC 1972). Vermutlich sind dies

Fortsätze einer Ventrikularzellrasse, die bei der Dickenzunahme der Neuralwand mitgewachsen sind und den Kontakt zur pialen Oberfläce behalten haben (RAEDLER & RAEDLER 1978). Die Kerne dieser Zellen liegen in der Ventrikularschicht. Die neu gebildeten Neuroblasten klettern nach und nach an den Radiärfasern empor in Richtung auf die piale Oberfläche (RAKIC 1972), die Geschwindigkeit der Wanderung beträgt 15-30 Mikrometer/h (HICKS & D'AMATO 1968).

(STADIUM D) Die Neuroblasten beenden in einer bestimmtem Höhe unter der pialen Oberfläche ihre Wanderung und werden ortsständig. Damit bildet sich eine neue Schicht an der Grenze von Intermediär- und Marginalzone, die corticale Platte.

Die Bildung der corticalen Platte erfolgt von E15-E17, und zwar - wie bei der Marginalzone- nach einem Differenzierungsgradienten von lateral nach medial (HICKS & D'AMATO 1968, RAEDLER & SIEVERS 1975, RAEDLER et al. 1980). Neuroblasten, die später eintreffen, wandern durch die Reihen der schon etablierten Nervenzellen hindurch und lagern sich an der Außenseite ab. So liegen die ältesten Neurone am tiefsten, die jüngeren mehr oberflächlich in der corticalen Platte: "inside-out-layering" (Maus: ANGEVINE & SIDMAN 1961; Ratte: BERRY & ROGERS 1965, HICKS & D'AMATO 1968; Affe: RAKIC 1974). (Dies trifft jedoch nur für die prospektiven Pyramidenzellen des Cortex uneingeschränkt zu, s. b!).

Die (pyramidalen) Neurone des Cortex werden von E13 bis E20 gebildet. Dabei lassen sich für die Neurone der klassischen Lamina-Einteilung nach BRODMANN (1909) typische "Geburtstage" angeben: Lam. VI (E15), Lam. V (E16), Lam. IV (E17), Lam. II&III (E18-E20): BERRY & ROGERS 1965, HICKS & D'AMATO 1968 (berücksichtigen den lateromedialen Differenzierungsgradienten und machen detailliertere Angaben), SCHULZE et al. 1974, RAEDLER et al. 1980.

Die ältesten vertikal orientierten Neurone erreichen ihren Zielort in der

corticalen Platte an E15 (RAEDLER & SIEVERS 1975), die prospektiven Lam.-IV-Neurone umd die Geburt (HICKS & D'AMATO 1968), die jüngsten prospektiven Lam.-II&III-Neurone erst nach der Geburt, nämlich zwischen P3 und P5 (BERRY & ROGERS 1965, HICKS & D'AMATO 1968).

Außerdem tritt in diesem Stadium eine neue Zone zwischen Ventrikular- und Intermediärzone auf, die Subventrikularzone ("subventricular zone"). Die Zellen dieser Zone sind klein, rund oder oval, proliferativ tätig (Unterschied zu den Neuroblasten der Intermediärzone), wandern aber während ihres mitotischen Zyklus nicht (Unterschied zu den Ventrikularzellen). Aus der proliferativen Tätigkeit der Subventrikularzellen stammen einige spezielle Neuronenklassen und die Makroglia des ZNS (BOULDER COMMITTEE 1970).

(STADIUM E) Die Differenzierung der Präneurone der corticalen Platte folgt, wie die Ablagerung, einem "inside-out"-Gradienten (MARIN-PADILLA 1970,78; RAEDLER et al. 1975,78,80; WOLFF 1978).

Die Differenzierung der Ventrikularzelle zum jungen Neuron ist lichtmikrokopisch und elektronenmikroskopisch von vielen Autoren untersucht worden (Literatur s. RAEDLER & SIEVERS 1975).

Die Ventrikularzelle ist bipolar: Sie besitzt ein senkrecht zur (Ventrikel- und Pia-) Oberfläche orientiertes Perikaryon mit lang ausgezogenen Fortsätzen. Der Zellkern ist (während der Interphase) länglich bis spindelförmig ; das Chromatin ist grobschollig und gleichförmig verteilt. Die Zellkerne erscheinen lichtmikroskopisch dunkel. Das Zytoplasma ist relativ elektronendicht und besitzt zahlreiche freie Ribosomen.

Die Differenzierung zum Präneuron und Reifung zum jungen Neuron erfolgt in der corticalen Platte. Der Kern rundet sich ab; das Chromatin erscheint jetzt fein und gleichmäßig verteilt, so daß sich der Nucleolus deutlich gegen das helle Nucleoplasma abhebt. Die weitere Reifungssequenz beinhaltet den Beginn der Fortsatzbildung, die Anhäufung von Ergastoplasma und die Ausrichtung des

Ergastoplasma (stage of beginning ramification, stage of accumulation of ergastoplasm, stage of orientation or alignement of ergastoplasm: RAEDLER & SIEVERS 1975).

In der corticalen Platte lassen sich deshalb ab E17 2 Zonen unterscheiden: Im unteren Teil liegen reifende Präneurone (RAEDLER & SIEVERS 1975: "multipolare corticale Platte" = "subplate layer": KOSTOVIC & MOLLIVER 1974), im oberen Teil bipolare, auch ultrastrukturell von den Ventrikularzellen schlecht unterscheidbare jüngere Präneurone (RAEDLER & SIEVERS 1975: "bipolare corticale Platte" = "upper cortical plate": WISE & JONES 1978).

Die Reifung der Präneurone der corticalen Platte folgt -wie die Ablagerung- einem "inside-out"-Gradienten (CALEY & MAXWELL 1968, MARIN-PADILLA 1970,78; RAEDLER et al. 1975,78,80). Dieser Gradient ist bei der Ratte weniger diffus als der "inside-out"-Gradient der Ablagerung (RAEDLER & RAEDLER 1978).

b) Deutung der Marginalzone als "Pallial-Anlage"

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß das "inside-out"-Prinzip bei der Ablagerung der Neurone offenbar nur für die Masse der späteren Pyramidenzellen in den Laminae II-VI gilt (CHRONWALL & WOLFF 1980, FERRER & MARTINEZ-MATOS 1981, MARIN-PADILLA 1970,71,72,78; RAEDLER et al. 1975,78,80; RICKMANN et al. 1977; WOLFF 1978, WOLFF et al. 1978). "Non-plate-neurons" (RICKMANN et al. 1977) oder "non-pyramidal-neurons" (WOLFF et al.1978) entstehen schon früher als diese und besiedeln vor Bildung der corticalen Platte die Marginalzone.

Die ältesten Neurone des Cortex sind die CAJAL-RETZIUS-Horizontalzellen der Lamina I (MARIN-PADILLA 1970,72; RAEDLER et al. 1975,78,80; RICKMANN et al. 1977). Sie entstehen von E10-14 mit peak an E12 (RAEDLER & RAEDLER 1978), besiedeln ab E12 die Marginalzone (RICKMANN et al. 1977, RAEDLER et al. 1980) und reifen auch als erste. Die nächstjüngeren Neurone lagern sich unterhalb

ab: Für diese älteste Neuronenpopulation besteht ein "outside-in"-Gradient der Ablagerung und Diifferenzierung (RAEDLER & RAEDLER 1978).

Ab E13 sind die ersten Afferenzen in der Marginalzone nachweisbar. Sie kommen teils von Cortexzellen benachbarter Regionen, teils von subcorticalen Zentren. Sie bilden zunächst mit den unreifen Dendriten der Horizontalzellen spezifische desmosomenartige Kontakte, ab E15 sind erste typische asymmetrische Synapsen (mit präsynaptischen Vesikeln) zu sehen (RICKMANN et al. 1977). Symmetrische Synapsen bilden sich 2 Tage später (WOLFF &WOLFF 1977).

Die ab E15 einwandernden Neurone der corticalen Platte lagern sich innerhalb der primitiven Marginalzone ab und teilen diese in eine oberflächliche und tiefe Schicht, die Laminae I und VIb (VII) des adulten Cortex (MARIN-PADILLA 1971,72,78; RICKMANN et al. 1977; RAEDLER et al. 1978,80). Die Zellen dieser Schichten differenzieren sich vor den Zellen der corticalen Platte. Entsprechend liegen die ersten Synapsen oberhalb und unterhalb, und erst später im -zunächst- unteren Teil der corticalen Platte (KOSTOVIC et al. 1973,KOSTOVIC & MOLLIVER 1974, WOLFF 1976b).

MARIN-PADILLA 1971,72 hat bei der Katze gezeigt, daß vor der Differenzierung der corticalen Platte Verbindungen zwischen Horizontalzellen der Lamina I und MARTINOTTI-Zellen und pyramidenartigen Neuronen der Lamina VIb bestehen. Diese "primordiale neocorticale Organisation" gleiche der Organisation des (3-schichtigen) Endhirncortex von Reptilien. Sie geht mit der Differenzierung der corticalen Platte verloren, die komplexere, mammalier-spezifische Organisation des Neocortex entsteht. MARIN-PADILLA (1978) hat deshalb die Hypothese formuliert, daß die Bildung und Differenzierung der corticalen Platte d i e evolutionäre Weiterentwicklung zum Neocortex der Mammalier darstelle ("Dual origin of the mammalian neocortex").

Die (vom BOULDER COMMITTEE (1970) nur unscharf definierte) Marginalzone gewinnt auf diesem Hintergrund eine neue Bedeutung. Entsprechend wurden neue

Bezeichnungen vorgeschlagen: "Primordial plexiform layer" (MARIN-PADILLA 1971,72,78) oder "Pallial anlage" (RICKMANN et al. 1977).

WOLFF und Mitarbeiter haben gezeigt, daß nicht-pyramidale Neurone während der ganzen Periode der Neuronenproliferation diffus (nicht nach einem "inside-out"-Modus) in allen Cortexschichten abgelagert werden (RICKMANN et al. 1977, WOLFF 1978, WOLFF et al. 1978). Als Leitstrukturen bei der Wanderung dieser Neurone sollen kürzere radiäre Gliazellen dienen, deren apikale Fortsätze nicht bis zur Pia reichen, sondern an verschieden langen intracerebralen radiären Blutgefäßen enden (WOLFF et al. 1978). Ein Teil dieser Neurone differenziert sich zu GABA (Gamma- Amino- Buttersäure) akkumulierenden Zellen. Diese sollen direkt oder über GABA-akkumulierende Gliazellen eine Schrittmacherfunktion bei der Synaptogenese ausüben (s.u.).

2) Postnatale Entwicklung des Endhirncortex

a) Zellproliferation, Zunahme des Hirngewichts

Die Entstehung der Neurone für den Neocortex ist im wesentlichen mit E20 oder E21 beendet (BERRY & ROGERS 1965, HICKS & D'AMATO 1968); die postnatale Neurogenese ist auf einige Interneurone beschränkt, deren Zuordnung im Cortex fraglich ist (ALTMAN & DAS 1966).

Die Astrozyten proliferieren maximal um die Geburt, die Oligodendrozyten (KORR 1980, WIGGINS 1982) und die Endothelzellen (KORR 1980) gegen Ende der ersten postnatalen Woche.

Am Ende der 1. postnatalen Woche ist auch die Zunahme an DNA (Maß für die Zellzahl) maximal (WINICK & NOBLE 1965, DOBBING & SANDS 1971) und ebenso die Zunahme des Hirngewichts (DOBBING & SANDS 1971).

GOTTLIEB et al. (1977) haben in einem Übersichtreferat 12 Arbeiten zur Entwicklung des Hirngewichts der Ratte analysiert; sie beschreiben eine

mindestens 3-tägige Wachstumsverzögerung des Hirngewichts zwischen P12 und P17.

b) Zellreifung und Laminierung

Die Reifung der Neurone und Laminabildung erfolgt zuerst in den Laminae I und VIb und nachfolgend nach einem "inside-out"-Gradienten von der Tiefe zur Oberfläche des Cortex ansteigend (s.II.A 1a).

Im parietalen (prospektiv somatosensorischen) Cortex der Ratte lassen sich bei der Geburt folgende Laminae unterscheiden: Oberflächlich die zellarme, noch unreife Lamina I; darunter eine Zone von dichtgepackten unreifen Präneuronen, die bipolare corticale Platte; in der Tiefe die breitere, weniger dicht gepackte multipolare corticale Platte, in der schon die Laminae V,VIa und VIb unterscheidbar sind (SUGITA 1917b, EAYRS & GOODHEAD 1959, WISE & JONES 1978).

An P3 wird im unteren Teil der bipolaren corticalen Platte Lamina IV unterscheidbar, ab P4 lassen sich in dieser Schicht dichte Körnerzellansammlungen erkennen ("dense granule cell aggregates"), die für den adulten somatosensorischen Cortex typisch sind (WISE & JONES 1978). Die corticalen "Barrels" (WOOLSEY & VAN DER LOOS 1970) in diesem Gebiet sind weitergehende Differenzierungen, die die bandartigen Körnerzellansammlungen segmentieren. (Sie bilden sich offenbar unter dem Einfluß thalamocorticaler Afferenzen: WISE & JONES 1978, WOOLSEY et al. 1981).

Etwa um die gleiche Zeit (P3-P5) haben die jüngsten Neurone ihren Platz in den supragranulären Schichten gefunden (BERRY & ROGERS 1965, HICKS & D'AMATO 1968, s.o.).Die Laminae II und III lassen sich auch beim erwachsenen Tier kaum gegeneinander abgrenzen (KRIEG 1946b).

Am Ende der 1. postnatalen Woche ist die Laminabildung abgeschlossen (SUGITA 1917b, EAYRS & GOODHEAD 1959).

c) Zuwachs von Cortexdicke und Cortexvolumen

Abnahme der Zelldichte

Von P0-P10 kommt es zu einer reichlichen Vedopplung der Cortexdicke (SUGITA 1917b, CALEY & MAXWELL 1970). Die Pyramidenzellen in den Laminae III und V und ihre Nuclei nehmen in dieser Zeit 60-70 % an Durchmesser zu (SUGITA 1918d). Die Zelldichten verringern sich um den Faktor 3 bis 4 (CALEY & MAXWELL 1970, EAYRS & GOODHEAD 1959, SUGITA 1918c).

Von P10-P20 nimmt die Cortexdicke langsamer zu und hat an P20 96 % des adulten Wertes (P90) erreicht (SUGITA 1917b). SMITH 1934 fand für das Cortexvolumen eine rasche Zunahme von P0-P21; danach eine langsame Zunahme bis zu einem Jahr. Offenbar wird das Cortexvolumen anfangs v.a. durch Wachstum senkrecht zur Oberfläche (Dickenwachstum), später mehr durch Wachstum tangential zur Oberfläche vermehrt.

Die starke Zunahme der Cortexdicke und parallel dazu die Abnahme der Zelldichte von P0-P10 kann nicht allein durch das Wachstum von Zellfortsätzen erklärt werden, denn dies erfolgt v.a. in der 2.und 3.postnatalen Woche (EAYRS & GOODHEAD 1959). Elektronenmikroskopisch imponieren nach der Geburt große interzelluläre Gewebsspalten, die sich bis etwa P20 auf die (bei üblicher Perfusionsfixierung) 20-25 nm breiten Spalten des adulten Cortex verschmälern (CALEY & MAXWELL 1970, BÄR & WOLFF 1972a).

DONALDSON & HATAI (1931) fanden zwischen P4-P8 einen maximalen (und in allen Hirnabschnitten gleichen) Wassergehalt von 88 % und vermuten, daß dieser zur weiteren Entwicklung notwendig sei. Der Chlorid- und Inulinverteilungsraum im Gehirn ist während dieser Zeit maximal (MILLICHAP et al. 1958, VERNADAKIS & WOODBURY 1965).

Möglicherweise dient diese "Auflockerung" des Gewebes in der 1. postnatalen Woche dazu, Raum zu schaffen für die Entwicklung von Zellfortsätzen und Blutgefäßen (EAYRS & GOODHEAD 1959, CALEY & MAXWELL 1970, RAEDLER & SIEVERS 1975).

d) Bildung von Fortsätzen (Dendriten, Axone)

Bei den Pyramidenzellen der Lam. V des sensomotorischen Cortex ist an P1 der (meistens noch unverzweigte) apikale Dendrit ausgebildet; basale Dendriten sind erst als kurze Sprossen zu erkennen oder fehlen noch (SCHIERHORN 1978a). Nach P8 setzt ein starkes Längenwachstum der Apikaldendriten ein (maximal zwischen P16 und P24); die Anzahl der Spines des apikalen Dendriten steigt ebenfalls am stärksten im Zeitraum P16-24. Die Spine-Dichte hat 2 Maxima an P8 und P20 und ist minimal an P16; nach P20 fällt sie wieder ab auf den adulten Wert (SCHIERHORN 1978b).

Die basalen Dendriten wachsen von P6-12 aus; sie verzweigen sich am stärksten im Zeitraum P18-24. An P6 ist das Axon der Pyramidenzellen sichtbar. (EAYRS & GOODHEAD 1959)

e) Einwachsen von Afferenzen

Thalamocorticale Afferenzen

Zum Zeitpunkt der Geburt sind thalamocorticale Fasern in die multipolare corticale Platte eingedrungen; sie konzentrieren sich zu dieser Zeit im oberen Teil der Lamima VI. Bis P3 wachsen sie bis zum unteren Teil der bipolaren corticalen Platte vor, wo sich um diese Zeit die Lamina IV differenziert. Ab P4 läßt sich ein säulenartiges Muster der Faserverteilung erkennen (WISE & JONES 1978).

Zwischen P3 und P6 bildet sich ein segmentiertes Muster der Afferenzen in Lamina IV aus- sichtbar durch die enzymhistochemische Darstellung der SDH (Succinatdehydrogenase) als Marker für thalamocorticale Terminals (KILLACKEY & BELFORD 1979).

Beim adulten Tier enden die thalamocorticalen Afferenzen vorwiegend in den Laminae I,IV und VIa; allerdings stammen nur die Fasern für die Laminae IV

und VIa aus dem ventrobasalen Kernkomplex des Thalamus, während die Afferenzen für Lam.I wahrscheinlich aus den intralaminären Thalamuskernen kommen (WISE & JONES 1978, HERKENHAM 1980).

Cortico-corticale (callosale) Afferenzen

Im granulären Teil des somatosensorischen Cortex gibt es bei der Ratte keine callosalen Afferenzen. In diesem Gebiet liegen allerdings schmale Streifen agranulärer Rinde, die intensiv mit homotopen Cortexarealen der Gegenseite verbunden ist. (Dies ist ein typisches Strukturmerkmal des SI-Cortex bei Nagetieren: KAAS 1983.) Diese Cortexareale repräsentieren Strukturen der Körpermittellinie. Die callosalen Afferenzen liegen ebenfalls in säulenartigen Bündeln. Callosale und thalamocorticale Afferenzen liegen streng getrennt und überlappen sich nicht. Die callosalen Verbindungen entspringen in den Laminae III und V; sie enden v.a. in der contralateralen oberen Cortexhälfte (untere Lam.I, Lamm.II/III), aber auch im oberen Teil der Lam.V, sowie Lam.VI (WISE & JONES 1976, AKERS & KILLACKEY 1978).

Bei der Geburt liegen bereits zahlreiche Kommissurenfasern in der subcorticalen weißen Substanz, aber sie dringen nicht vor P3 in die multipolare corticale Platte ein. An P5 haben sie Lam.VI durchquert, an P7 ist das (oben beschriebene) adulte Muster sichtbar (WISE & JONES 1976).

Mesencephalo-corticale Afferenzen

Der Cortex erhält außerdem monoaminerge (MA) Afferenzen von Neuronengruppen des Hirnstamms (FUXE 1965). Diese spielen möglicherweise in der postnatalen Phase eine dominierende Rolle (COYLE & MOLLIVER 1977). Es lassen sich Catecholamine (CA), und zwar (i) Noradrenalin (NA = Norepinephrin NE) und (ii) Dopamin (DA), sowie Serotonin (5-HT = 5-Hydroxytryptamin) enthaltende Fasern unterscheiden.

Die dopaminerge Projektion ist auf den limbischen Cortex und tiefe Schichten

des frontalen Cortex beschränkt (FUXE et al. 1974, HÖKFELT et al. 1974). Dies gilt auch für die fetale und postnatale Entwicklung (VERNEY et al. 1982). Dagegen erhält der parietale Neocortex sowohl noradrenerge (FUXE et al. 1968) als auch serotoninerge (BEAUDET & DESCARRIES 1976) Projektionen, jedoch scheint die serotoninerge Innervation von geringerer Bedeutung zu sein (s. PARENT et al. 1981).

Die noradrenerge Innervation des Neocortex entwickelt sich nach LEVITT & MOORE (1979) perinatal von E17-P6 mit einem lateromedialen und rostrocaudalen Gradienten. Der somatosensorische Cortex erhält nach diesen Autoren als letzter Fasern. Sie sollen an P0 gemeinsam mit den thalamocorticalen Fasern in die multipolare corticale Platte einwachsen. Alle Laminae werden innerviert, das adulte Muster (s.u.) an P6 erreicht.

Nach SCHLUMPF et al. (1980) erreichen catecholaminerge Fasern an E16 den frontalen und lateralen Neocortex. Sie wachsen in der Primordialen Plexiformen Schicht von frontal nach occipital und von lateroventral nach mediocaudal in 2 Schichten über und unter der corticalen Platte, welche nur wenige Fasern durchqueren. Bis E21 ist der ganze Cortex primär innerviert. Nach dem oben Gesagten sollte diese Innervation im parietalen Cortex noradrenerge Fasern repräsentieren.

Bei der adulten Ratte liegt ein dichter, vorwiegend tangentialer Faserplexus in der Lam.I. Darunter liegen die Fasern weniger dicht, vorwiegend vertikal in den Lamm.II-IV, vorwiegend tangential in den infragranulären Laminae (LEVITT & MOORE 1978).

f) Synaptogenese

Bei neugeborenen Ratten gibt es im prospektiv somatosensorischen Cortex 2 Zonen erhöhter Synapsendichte: die Marginalzone (11 % der Synapsen) und die multipolare corticale Platte (88 % der Synapsen); in der bipolaren corticalen Platte gibt es bei P0-P1-Ratten fast keine Synapsen (KRISTT & MOLLIVER 1978,

KRISTT 1979). Diese Verteilung im unreifen Cortex ist auch für andere Spezies (Hund: KOSTOVIC et al. 1973, Mensch: KOSTOVIC & MOLLIVER 1974) und andere Cortexareale typisch (visueller Cortex: BÄR 1977, WOLFF 1976b: motor. Cortex: ARMSTRONG-JAMES & JOHNSON 1970).

20-30 % der Synapsen im somatosensorischen Cortex der Ratte im Alter von P0-P7 sind monoaminerg, wahrscheinlich noradrenerg (enthalten "small granular vesicles" (SGV) nach 5-OHDA-Gabe), während diese Synapsen im adulten Cortex weniger als 1 % ausmachen (COYLE & MOLLIVER 1977, KRISTT 1979). Die reserpinsensitive Speicherkapazität für CA übertrifft die Speicherkapazität im adulten Cortex um das 5-fache (COYLE & MOLLIVER 1977).

An P3 sind 3 synaptische Zonen nachzuweisen: die neue Zone liegt im unteren Teil der bipolaren corticalen Platte, der prospektiven Lam.IV. 50-70 % dieser Synapsen sind monoaminerg (KRISTT 1979). Dieses Muster ändert sich nicht bis P6 (MOLLIVER & KRISTT 1975, COYLE & MOLLIVER 1977, KRISTT & MOLLIVER 1978, KRISTT 1979).

An P8 sind v.a. in tieferen Schichten Synapsen dazugekommen (KRISTT 1979).

Die mir vorliegenden Befunde über die weitere Synaptogenese im somatosensorischen Cortex sind leider lückenhaft. (Ma-erge Synapsen lassen sich nach P8 mit der oben erwähnten Methode nicht mehr nachweisen, wahrscheinlich weil das 5-OHDA nun die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr passiert (KRISTT 1979)). In Lam.I steigt die Synapsendichte in der 3.und 4. postnatalen Woche noch auf das 7-fache (AGHAJANIAN & BLOOM 1967).

g) Myelinisierung

Die Myelinbildung (gemessen an der Synthese von Myelinlipiden) beginnt etwa an P10 und erreicht die größten Zuwachsraten von P18-P22 (BAUMANN 1978, McKHANN et al. 1965, WIGGINS 1982). Die periphere Myelinbildung geht der zentralen voran (s.WIGGINS 1982).

JACOBSON (1963) fand mit der WEIGERT-Färbung den Beginn der Myelinisierung im

motorischen, somatosensorischen und auditorischen Cortex an P10, während sich die ersten Fasern im visuellen Cortex ab P14 anfärben ließen.

h) Regulation der Cortexentwicklung

Wie schon im Abschnitt "Regulation des Kapillarwachstums" betont, sind die Regulationsmechanismen der Cortexentwicklung weitgehend unbekannt bzw. Gegenstand der Diskussion.

Bei der Hypothesenbildung zur Regulation der Cortexentwicklung spielen wiederum Wachstumsfaktoren eine wichtige Rolle (z.B. SARA et al. 1981).

Viele Autoren vermuten, daß Monoamine auf die strukturelle und funktionelle Cortexentwicklung einen wichtigen Einfluß ausüben (KRISTT 1979, ZECEVIC & MOLLIVER 1978, MAEDA et al. 1974, KASAMATSU et al. 1979, LAUDER & KREBS 1978, LEWIS et al. 1974), u.a. auf die Synaptogenese (s. COYLE & MOLLIVER 1977).

WOLFF und Mitarbeiter vermuten, daß GABA-akkumulierende Neurone und Gliazellen eine wichtige Rolle bei der Synaptogenese und Laminierung spielen (WOLFF et al. 1978a,b; CHRONWALL & WOLFF 1980).

II.B Ontogenese des Endhirncortex bei der Ratte: ENERGIESTOFFWECHSEL

1) Glucosestoffwechsel S. 29

Glucoseutilisation

Glykolyse

Hexosemonophosphat-Shunt

2) Ketonkörper- und Fettsäurestoffwechsel S. 31

Ketonkörper- und Fettsäureabbau

Lipidsynthesen aus Ketonkörpern

Diät von Rattensäuglingen

3) Oxidativer Stoffwechsel S. 33

Tricarbonsäurezyklus (TCAC) = Zitratzyklus

Atmungskette

Sauerstoffverbrauch in vitro

II.B Ontogenese des Endhirncortex bei der Ratte: Energiestoffwechsel

Vorbemerkung:

Die meisten biochemischen Untersuchungen sind an Homogenaten oder Gewebsfraktionen des ganzen "Gehirns" oder einzelner Hirnteile (z.B. "Hirnstamm-Pallium") ausgeführt. Sie lassen deshalb oft nur allgemeine Schlüsse auf den Stoffwechsel einer (fiktiven) "Hirnzelle" zu. Histochemische Untersuchungen zur Beurteilung lokaler Differenzen sind seltener.

Das Endhirn entwickelt sich allerdings in wichtigen Parametern parallel zur Entwicklung des gesamten Gehirns (Gewicht:SUGITA 1917a, Sauerstoffverbrauch in vitro: TYLER & HARREVELD 1942), so daß man auch von Hirnhomogenaten eine erste Näherung für Meßparameter des Endhirns (und spez. des Endhirncortex) erwarten darf.

1) Glucosestoffwechsel

Bei neugeborenen und adulten Ratten erfolgt die Glucoseaufnahme an der Blut-Hirn-Schranke durch einen Carrier mit einer Michaeliskonstante von 7 mMol (BUSCHIAZZO et al. 1970, MOORE et al.1971). Die Glucoseaufnahme beträgt bei neugeborenen Ratten 20% des adulten Wertes (entsprechend der geringeren Kapillardichte), die Glucoseutilisation jedoch nur 10% (MOORE et al.1971). Glucose wird also im Gehirn neugeborener Ratten langsamer verstoffwechselt (GAITONDE & RICHTER 1966, MOORE et al.1971). Zusätzlich zur Utilisierung von aus dem Blut aufgenommener Glucose kommt es in der 1.postnatalen Woche zur Auflösung von pränatal akkumulierten Glykogenvorräten (KOHLE & VANUCCI 1977).-

Die Aktivität der Hexokinase verdreifacht sich in den ersten 3 postnatalen Wochen, wobei ganz überwiegend die mitochondriale Aktivität zunimmt (BIESOLD & LEONHARD 1968, WILSON 1972, LAND et al. 1977). WILSON (1972) sah den Zuwachs parallel zur Entwicklung der Cytochromoxidase v.a. in der 2. Woche,

während LAND et al. über einen verzögerten Anstieg vorwiegend in der 3. Woche berichten.

Die Aktivität der Glykolyseenzyme verdreifacht sich ebenfalls während der postnatalen Ontogenese (Phosphofructokinase (PFK):ADLARD & DOBBING 1971b, Aldolase:ADLARD & DOBBING 1971a, Pyruvatkinase (PK):WILSON 1972, Lactatdehydrogenase (LDH): KUHLMANN & LOWRY 1956, DeVELLIS et al.1967, BIESOLD & LEONHARD 1968, WILSON 1972). Der Aktivitätszuwachs verläuft nicht synchron; vielmehr zeigen einige Enzyme einen deutlichen Aktivitätszuwachs in der 2.Woche (Aldolase,LDH), andere erst in der 3.Woche (PFK,PK), wodurch das Verhältnis PFK/LDH und PK/LDH bis zum Ende der 2. postnatalen Woche sinkt (ADLARD & DOBBING 1971b, WILSON 1972). Ebenso zeigt die Pyruvatdehydrogenase einen relativ späten Aktivitätszuwachs in der 3. und 4. postnatalen Woche (LAND et al.1977).

Die Schrittmacherenzyme des Hexosemonophosphat-Shunt (Glucose-6-P-Dehydrogenase: KUHLMANN & LOWRY 1956, Gluconsäure-6-P- Dehydrogenase: BIESOLD & LEONHARD 1968) verändern sich in ihrer Aktivität postnatal nicht.

(Die Ezymmuster von Glykolyse und Hexosemonophosphat-Shunt entwickeln sich beim Menschen im 2.und 3. Trimenon der Schwangerschaft entsprechend: BENNETT et al.1977.)

Die postnatale Entwicklung des Enzymmusters im Gehirn der Ratte zeigt, daß die Glykolyse in der postnatalen Phase durch mehrere Engpässe limitiert ist. Entsprechend beträgt der Glucosedurchsatz durch den Hexosemonophosphat-Shunt während der ersten 2 Wochen 50-60 %, wobei Reduktionsäquivalente für die Lipidbiosynthese gewonnen werden (WINICK 1970).

Diese Situation ändert sich in der 3.postnatalen Woche: Nach Injection von markierter Glucose fanden GAITONDE & RICHTER (1966) nach 20 min an P0 70-80 % im Gehirn unverstoffwechselt, nach P22 nur noch minimale Mengen.

Die Energieproduktion im Gehirn adulter Ratten erfolgt bei "normalem Ernährungszustand" (kein Hunger) ganz überwiegend (>95%) durch den aeroben

Abbau von Glucose (HAWKINS et al. 1971). Typisch für den adulten Stoffwechsel ist, daß die Glucose schnell metabolisiert und (zu 45-60 %) über den Zitratzyklus und Alpha-Ketosäuren zunächst in den Dicarboxylaminosäurepool (v.a. Glutamat) überführt wird (GAITONDE & RICHTER 1966).

Bei neugeborenen Ratten beträgt der cerebrale Blutfluß 1/3 des adulten Wertes, ebenso die Sauerstoffaufnahme (MOORE et al. 1971). Da die Glucoseutilisation aber nur 10% des adulten Wertes beträgt (davon noch die Hälfte durch den HMPSh), kann Glucose während der postnatalen Phase offenbar nicht Hauptenergiequelle sein (MOORE et al.1971, HAWKINS et al.1971).

2) Ketonkörper- und Fettsäurestoffwechsel

2 Stunden nach der Geburt steigen bei saugenden Ratten die Blutplasmaspiegel an Ketonkörpern und freien Fettsäuren an und bleiben währen der ganzen Stillperiode 6 bzw. 4 mal so hoch wie bei "normalernährten" (nicht hungernden) adulten Ratten (SNELL & WALKER 1973, PAGE et al.1971). Die Aufnahme von Ketonkörpern im Gehirn ist in der 3.postnatalen Woche -gleiche Blutkonzentrationen von Ketonkörpern vorausgesetzt- 3-4 mal höher als bei adulten Ratten (HAWKINS et al. 1971).

Die mitochondriale Aktivität der Enzyme zur Ketonkörperutilisation im Gehirn steigt bei Rattensäuglingen bis P20 auf den 4-6fachen Wert und fällt nach P25-30 um den Faktor 2-4 auf ein niedrigeres adultes Niveau (KLEE & SOKOLOFF 1967, PAGE et al. 1971, MIDDLETON 1973, BOOTH et al. 1980). Die Fähigkeit zur Oxidation von Fettsäuren und verzweigtkettigen Aminosäuren (Leucin) in vitro zeigt ein ähnliches Entwicklungsprofil (WARSHAW & TERRY 1976).

Die Sauerstoffaufnahme von Cortexgewebe in vitro ist bei P5-Ratten mit Acetoacetat als Substrat höher als mit Glucose, während bei adulten Ratten Glucose das effektivste Substrat ist (PRUZKOVA & MOUREK 1968). Nach in vivo Messungen von arteriovenösen Differenzen von Ketonkörpern und Glucose(metaboliten) in den Hirngefäßen wird in der 3.Woche der Sauerstoff

überwiegend zur Oxidation von Ketonkörpern verbraucht (HAWKINS et al.1971). Die zytoplasmatische Aktivität der Enzyme zur Ketonkörperutilisation zeigt hingegen einen Gipfel um oder kurz nach der Geburt und sinkt nach P5 auf ein Drittel bei adulten Tieren (MIDDLETON 1973, YEH et al.1983). Entsprechend verhält sich die Aktivität der Fettsäuresynthetase (WARSHAW & TERRY 1976, YEH et al. 1983). Die de-novo-Synthese von Fettsäuren aus Ketonkörpern ist in der 1. Woche maximal, bei adulten Ratten sehr gering (YEH et al. 1983).(Außerdem verwendet Hirngewebe von neugeborenen Ratten in vitro Acetat zur Synthese von Cholesterin, Hirngewebe von adulten Ratten jedoch nicht: SRERE et al.1950). Der Umsatz an Fettsäuren sinkt nach der Geburt kontinuierlich ab (WAELSCH 1955).

Die Fähigkeit zur Utilisation von Ketonkörpern und zur Lipidsynthese aus Ketonkörpern während der Hirnentwicklung findet sich auch beim Menschen (PATEL et al.1975), jedoch gibt es hier Speziesunterschiede zum nestflüchtenden Meerschweinchen(BOOTH et al.1980). Offenbar bestehen Beziehungen zur Diät der Rattensäuglinge: Rattenmilch ist sehr fett- und proteinreich, aber kohlenhydratarm (s.Tab. II.1).

	Protein	Fett	Kohlenhydrate
Mensch (*)	1.2	4.0	6.8
Kuh (*)	3.3	3.5	4.8
Ratte (#)	10.7	14.8	2.8
Ratte ($)	10.1	31.6	2.4

Tab. II.1: Säuglingsdiät bei einigen Spezies

(*) Muttermilch g/100ml (v.HARNACK 1974)

(#) Muttermilch g/100g (HAGEMANN & SCHMIDT 1960)

($) Mageninhalt g/100g von P1-14 (HATAI 1917)

Wenn die Rattenmutter die Möglichkeit hat, sich von den Jungen zurückzuziehen (geteilter Käfig: "dual chambered cages"), nehmen diese früher andere Nahrung als Muttermilch zu sich. Die Gehirne solcher Ratten sind an P21 leichter (FLAUT 1974).

3) Oxidativer Stoffwechsel

Aus den vorgenannten Daten ergibt sich, daß die Hauptmenge des Acetyl-CoA während der ersten 3 Wochen aus der Ketolyse (und vielleicht der Beta-Oxidation der Fettsäuren) stammt. Die Aktivität der Enzyme des Zitratzyklus (TCAC) und der Atmungskette steigt in den ersten 3 postnatalen Wochen um den Faktor 3-6 (ADLARD & DOBBING 1971a,b; BOOTH et al.1980; DeWELLIS et al. 1967, HAMBURG & FLEXNER 1957; KLEE & SOKOLOFF 1967, WILBUR & PATEL 1974; WILSON 1972).

Parallel zur mitochondrialen Proteinkonzentration (DAHL & SAMSON 1959) verdoppelt sich in dieser Zeit der Sauerstoffverbrauch von Hirngewebe in vitro (FAZEKAS et al. 1941, TYLER & HARREVELD 1942, GREENGARD & McILWAIN 1955, MOUREK et al.1968, SOBOTKA et al.1968).

Es liegen außerdem einige histochemische Arbeiten aus dem Enhirncortex über die Entwicklung oxidativer Enzyme vor:

Die Aktivitat der Glutamatdehydrogenase (Mitochondrienmarker) hat an P10 das adulte Muster erreicht und steigt v.a. in den oberen Cortexschichten (KUHLMANN & LOWRY 1956).

Die Aktivität der Succinatdehydrogenase (SDH) im somatosensorischen Cortex beschränkt sich bei neugeborenen Ratten auf die bipolare corticale Platte (bCP); sie erscheint an P2 in Lam. VIb; bis P5 steigt die Aktivität v.a. im oberen Teil der bCP, dann in der Molecularschicht und in tieferen Cortexschichten (FRIEDE 1959).

In Lam. IV des somatosensorischen Cortex entwickelt sich die SDH-Aktivität

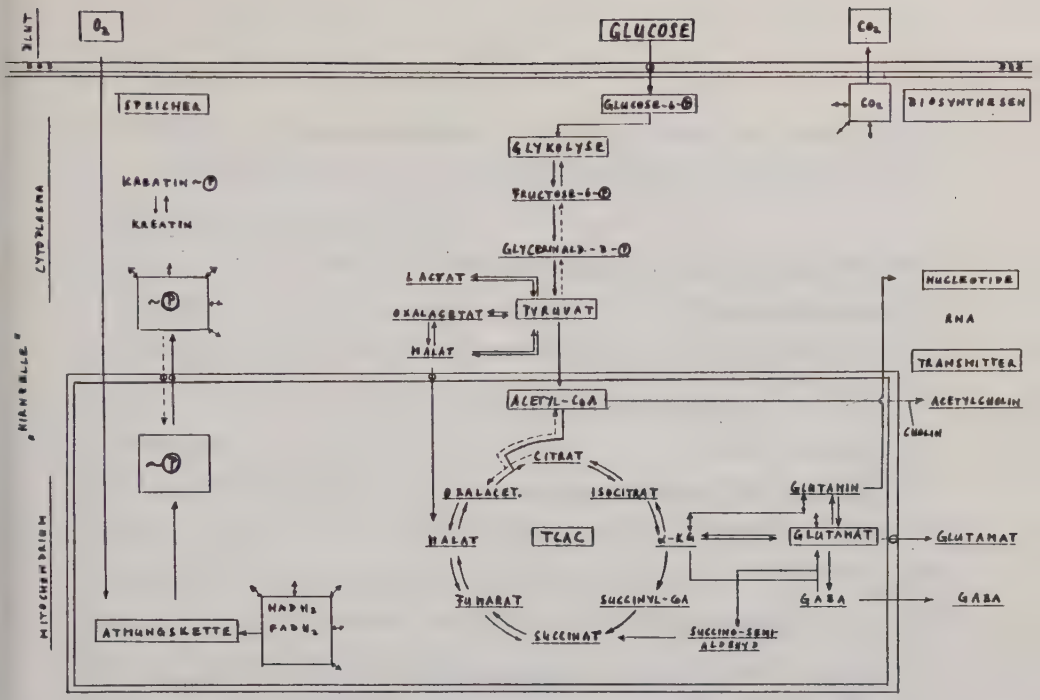
parallel zur Entwicklung der thalamocorticalen Afferenzen von P3-P6. An P5-6 sieht man in Flachschnitten das adulte Muster der SDH-Segmentation (durch die bündelweise thalamische Projection auf die corticalen Barrels; KILLACKEY & BELFORD 1979).

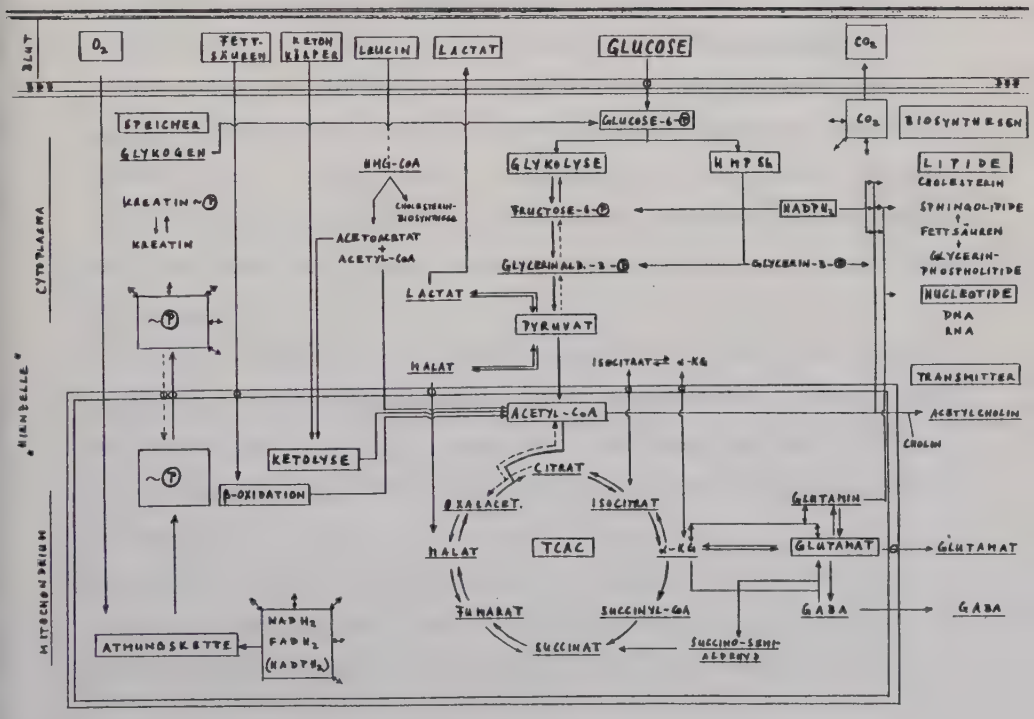
Abb. II.1: Energiestoffwechsel im Gehirn der Ratte

oben : adultes Tier
unten: postnatal (etwa 3 erste postnatale Wochen)

Abkürzungen: BBB= Blut-Hirn-Schranke, HMPSh= Hexosemonophosphat-Shunt (Pentosephosphat-Zyklus), TCAC= Tricarbonsäurezyklus (Citratzyklus)

Während die Energieproduktion im Gehirn (nicht hungernder) adulter Ratten ganz überwiegend durch den aeroben Abbau von Glucose erfolgt, utilisieren Ratten in den ersten postnatalen Wochen zur Energieproduktion vorwiegend Ketonkörper (und möglicherweise Fettsäuren und ketoplastische Aminosäuren). Etwa die Hälfte der aufgenommenen Glucose wird bei jungen Ratten über den Hexosemonophosphat- Shunt verstoffwechselt, um Reduktionsäquivalente für die Lipidbiosynthese zu gewinnen. (Weitere Details im Text.)


BLUT
O_2
GLUCOSE
CO_2
SPEICHER
GLUCOSE-6-Ⓟ
BIOSYNTHESEN
GLYKOLYSE
KREATIN~Ⓟ
KREATIN
FRUCTOSE-6-Ⓟ
GLYCERINALD.-3-Ⓟ
CYTOPLASMA
LACTAT
OXALACETAT
TYRUVAT
MALAT
NUKLEOTIDE
RNA
TRANSMITTER
ACETYL-CoA
ACETYLCHOLIN
CHOLIN
„MIANELLE"
CITRAT
α-KETOGLUTARAT
ISOCITRAT
GLUTAMIN
MALAT
TCAC
α-KG
GLUTAMAT
GLUTAMAT
FUMARAT
SUCCINYL-CoA
GABA
GABA
MITOCHONDRIUM
ATMUNGSKETTE
$NADH_2$
$FADH_2$
SUCCINAT
SUCCINO-SEMI-ALDEHYD


BLUT
O_2
FETTSÄUREN
KETONKÖRPER
LEUCIN
LACTAT
GLUCOSE
CO_2
SPEICHER
GLUCOSE-6-Ⓟ
BIOSYNTHESEN
GLYKOGEN
HMG-CoA
GLYKOLYSE
HMP SK
LIPIDE
CHOLESTERIN
SPHINGOLIPIDE
KREATIN~Ⓟ
KREATIN
CHOLESTERIN-BIOSYNTHESE
FETTSÄUREN
GLYCERIN-PHOSPHOLIPIDE
ACETOACETAT
ACETYL-CoA
FRUCTOSE-6-Ⓟ
$NADPH_2$
GLYCERINALD.-3-Ⓟ
GLYCERIN-3-Ⓟ
CYTOPLASMA
LACTAT
NUKLEOTIDE
DNA
RNA
TYRUVAT
MALAT
ISOCITRAT
α-KG
TRANSMITTER
ACETYL-CoA
ACETYLCHOLIN
CHOLIN
„MIANELLE"
KETOLYSE
CITRAT
β-OXIDATION
α-KETOGLUTARAT
ISOCITRAT
GLUTAMIN
MALAT
TCAC
α-KG
GLUTAMAT
GLUTAMAT
FUMARAT
SUCCINYL-CoA
GABA
GABA
MITOCHONDRIUM
ATMUNGSKETTE
$NADH_2$
$FADH_2$
$(NADPH_2)$
SUCCINAT
SUCCINO-SEMI-ALDEHYD

II.C Ontogenese des Endhirncortex bei der Ratte: FUNKTION

1) Elektrophysiologische Parameter S. 37

Ruhemembranpotential

Spontane Aktionspotentiale

Spontanes Elektrocorticogramm (EEG)

Evozierte Potentiale

Corticales Gleichspannungspotential

Spreading Depressions

2) Reflexe und Verhalten S. 40

Wichtige Merkmale der körperlichen Reifung

Postnatale Entwicklungsphasen des Verhaltens

Neonatale Phase

Sozialisationsphase

1) Elektrophysiologische Parameter

(Die Angaben beziehen sich - falls nicht ausdrücklich anders gesagt - auf den somatosensorischen Cortex der Ratte).

Bereits an P0 ist ein RUHEMEMBRANPOTENTIAL an Zellen im parietalen Cortex nachweisbar. Die Amplituden steigen an, bis an P20 das adulte Verteilungsmuster erreicht ist. Bei P30 und P60 - Ratten wurden maximale Amplituden von 70 mV gemessen, das Gros liegt zwishen 10 und 15 mV (DEZA & EIDELBERG 1967).

SPONTANE AKTIONSPOTENTIALE waren ab P3-4 ableitbar (DEZA & EIDELBERG 1967, AXELRAD 1974). Die Form der Aktionspotentiale unterschied sich nicht wesentlich von der bei adulten Tieren (DEZA & EIDELBERG 1967). Bis P6 ließen sich spontane Aktionspotentiale ausschließlich aus Schichten tiefer als 500 Mikrometer ableiten (Lamm. IV-VI).

Ein SPONTANES ELECTROCORTICOGRAMM (ECoG, entspricht dem EEG) läßt sich von der parietalen Cortexoberfläche ab P3 ableiten (AXELRAD 1974). Das ECoG hat im Anfang eine niedrige Amplitude (20-30 Mikrovolt) und Frequenz (4-5 Hz). Im sensomotorischen Cortex kommen ab P9 Wellen höherer Amplitude (während des Schlafes) vor; ebenso ab P9 entwickeln sich schnellere Frequenzen (GRAMSBERGEN 1974). Amplituden und Frequenzen erreichen am Ende der 3. postnatalen Woche das adulte Muster (DEZA & EIDELBERG 1967, AXELRAD 1974, GRAMSBERGEN 1974).

EVOZIERTE POTENTIALE bei Reizung des spezifischen (ventrobasalen) Thalamuskerns (Augmentingwellen) und unspezifischer Thalamuskerne (Recruitingwellen) sind ab P2 ableitbar. Die Augmenting-Potentiale zeigen eine Phasenumkehr in mittleren Cortexschichten (wie beim adulten Tier; VERLEY & AXELRAD 1975)

Bei Stimulation peripherer Nerven sind konstante evozierte Potentiale ab P3 nachweisbar (AXELRAD 1974, VERLEY & AXELRAD 1975). Diese Potentiale sind von P3-8 durch eine monophasische negative Welle langer Latenz und niedriger

Amplitude charakterisiert (AXELRAD 1974, MARES et al.1974, ROKYTA et al. 1974). (VERLEY & AXELRAD 1975 fanden -nicht bei allen Tieren und nur von einem kleinen Cortexareal ableitbar- bei Ratten im Alter P1-2 eine initial oberflächenpositive Antwort langer Latenz und großer Amplitude, die ab P3 verschwand.)

Nach einer Übergangsphase erscheint ab P10-12 eine initial oberflächenpositive Welle kürzerer Latenz; dies ist typisch für die Antwort im adulten Cortex (AXELRAD 1974, MARES et al.1974, ROKYTA et al.1974). Bei lokaler Applikation von GABA werden die Amplituden der Antworten bis P7 erhöht, von P7-11 bewirkt GABA eine Phasenumkehr, ab P12 werden die Amplituden -wie bei adulten Tieren- vermindert (ROKYTA et al.1974). Nach P14 verändern sich noch die Latenzen, Amplituden und die Ermüdbarkeit der Antworten auf repetitive Stimuli bis etwa P30 (AXELRAD 1974, MARES et al.1974).

Evozierte Antworten bei symmetrischer Stimulation des contralateralen Cortex sind ab P6 zu erhalten (AXELRAD 1974). Die Daten sind konsistent mit anatomischen Untersuchungsergebnissen über die Entwicklung der entsprechenden Bahnsysteme (s. Abschnitt II.A,2.e).

(Die genannten Daten lassen sich nicht ohne weiteres auf andere Analyzer übertragen: Erste visuell evozierte Potentiale erhielt ROSE (1974) ab P11,die initiale Positivität ab P16. Die geniculocorticale Projection erreicht ihr Innervationsgebiet an P1-4 und in den folgenden Tagen bilden sich hier Synapsen (LUND & MUSTARI 1977, WOLFF 1976b). Im Gegensatz zur strukturellen Entwicklung tritt die funktionelle Aktivität also eine Woche später als im somatosensorischen Cortex auf.)

Ein CORTICALES GLEICHSPANNUNGSPOTENTIAL konnten SOBOTKA et al. (1968) und DEZA & EIDELBERG (1967) ab P1 nachweisen. Die Potentialdifferenz zwischen Cortexoberfläche und weißer Substanz verdreifacht sich bis zum adulten Tier, 80 % davon bis P21 (SOBOTKA et al.1968).

Bei lokaler Kalium(+)-Applikation steigen die Gleichspannungspotentiale an, sehr stark nach P10. Ab P12 sind mit Kalium-Lösungen SPREADING DEPRESSIONS auslösbar(DEZA & EIDELBERG 1967). ("Spreading Depressions" sind massive Depolarisationen von Neuronenpopulationen, die mit einer Geschwindigkeit von 2-5 mm/min vom Ort der Auslösung in die Nachbarschaft "kriechen"; s.z.B. CREUTZFELD 1983).

2) Reflexe und Verhalten

Wichtige Merkmale der körperlichen Reifung

Die Ohren öffnen sich mit 2.5 bis 3.5 Tagen, die oberen Nagezähne brechen mit 8-10 Tagen durch, die Augen öffnen sich mit 13-16 Tagen, mit 50-60 Tagen sind beide Geschlechter geschlechtsreif (HAGEMANN & SCHMIDT 1960). (SMART & DOBBING (1971) geben für den "black and white hooded Lister"- Stamm folgende Daten: Entfaltung der Ohrmuscheln: P4.6, Durchbrechen der Nagezähne: P8.1, öffnen der Augen: P13.4.)

Postnatale Entwicklungsphasen des Verhaltens

In der postnatalen Verhaltensentwicklung von Nesthockern ("non precocial animals") lassen sich nach SCOTT 1962 und FOX 1968 folgende Phasen unterscheiden: Die neonatale Phase (völlige Abhängigkeit von der Mutter und Tod bei Deprivation des Kontaktes), eine Übergangsphase (beginnende Interaktion mit Geschwistern und Umgebung), die Sozialisationsphase (Erlernen sozialen Verhaltens, z.B. durch spielerisches Kämpfen), dann die juvenile Phase bis zur sexuellen Maturität.

Neonatale Phase

In der ersten Woche ist die Sensomotorik noch ziemlich primitiv: Die jungen Ratten können saugen und kriechen. Der Greifreflex ist auslösbar, einige Schutz- und Stellreflexe entwickeln sich (TILNEY & KUBIE 1931, SMART & DOBBING 1971, KRETSCHMER & SCHWARTZE 1974). Die Reflexe lassen sich vigilanzunabhängig auslösen oder in manchen Fällen besser beim schlafenden Tier (z.B. Pinna-Reflex: Massen- oder Abwehrbewegung beim Reizen der Ohrmuschel). Bei der Lift-Reaktion entwickelt sich die auch für das menschliche Neugeborene (beim homologen MORO-Reflex) typische Hemmung während des "aktiven Schlafs" (KRETSCHMER & SCHWARTZE 1974). SMART & DOBBING fanden

(entsprechend ihrem Konzept der "vulnerable periods"), daß das Entwicklungsmuster des Reflexverhaltens während der 1. Woche gegen Mangelernährung unempfindlich war.

Ratten, die in der 1. Woche "stimuliert" werden, sind weniger ängstlich, lernen schneller und sind widerstandsfähiger. Die Art des Stimulus ist dabei von geringerer Bedeutung (in die Hand nehmen, mech. Schütteln, Elektroschocks, Kälte: SCOTT 1962).

In der 2.und 3. Woche verschwinden kindliche Reflexe (Greifreflex, Rückgrat-Reflex), während sich Schutz- und Stellreflexe voll ausbilden. Die visuell gesteuerten Reaktionen kommen dabei später als somatosensorisch oder akustisch ausgelöste Reaktionen (vgl. körperliche Reifung): "Vibrissa placing" P12-13, "visual placing" P17-18 (SMART & DOBBING 1971, "placing"-Reaktionen sind Stellreaktionen für die Extremitäten, in diesem Fall bei freiem Hang vor einer Tischkante); durch akustische Signale (Clicks) ausgelöste Fluchtreaktionen P11-12, durch Lichtblitze ausgelöste Fluchtreaktionen P22 (SMART & DOBBING 1971, KRETSCHMER & SCHWARTZE 1974). (Während die "placing"- Reaktionen wahrscheinlich an einen intakten sensomotorischen Cortex gebunden sind (BROOKS 1933), werden für die Fluchtreaktionen möglicherweise keine corticalen Funktionen benötigt (CREUTZFELD 1983).)

Wenn 13-tägige Ratten isoliert werden, haben sie keine gute Überlebenschance. Dies hängt zum geringeren Teil von der Ernährung ab, da die hohe Mortalitätsrate (90-100 %) drastisch sinkt, wenn nicht laktierende erwachsene Tiere bei den Kleinen sind, selbst wenn kein körperlicher Kontakt aufgenommen werden kann (PLAUT 1974).

Das spontane explorative Verhalten in "open-field"-Situationen entwickelt sich etwa ab P10 und steigt bis P17 zu einem Maximum an (SMART & DOBBING 1971). Die spontane motorische Aktivität ist maximal zu Beginn der 3. postnatalen Woche (SOBRIAN 1977). Komplexere sensomotorische Leistungen

("remaining on wire", "remaining on rotating cylinder") verbessern sich zwischen P10 und P20, aber erst sehr viel später wird hier die Geschicklichkeit des adulten Tieres erreicht (MYSLIVECEK et al. 1968).

Sozialisationsphase

Ratten beginnen etwa an P20 mit spielerischen Kämpfen ("pawing in play, escape and defense": TILNEY & KUBIE 1931). Das Kampfverhalten von Rattenmännchen wird in der Zeit von P20-30 geprägt (SCOTT 1962). Ratten, die während dieser Zeit in die Hand genommen werden oder in einer strukturierten Umgebung mit Anreizen zum Explorieren aufwachsen ("rich environment"), schneiden später bei verschiedenen Lerntests besser ab (SCOTT 1962).

III. Material und Methoden

A Aufzucht und Auswahl der TIERE S. 44

1) Umfang der Untersuchung

2) Züchtung der Tiere

3) Zusammenstellung der Würfe

4) Allgemeine Aufzuchtbedingungen

B Herstellung der PRÄPARATE S. 46

1) Perfusion der Tiere

2) Präparation der Gehirne

3) Probenentnahme und histologische Verarbeitung

4) Herstellung der Schnitte

C Aufnahme und Verarbeitung der DATEN S. 48

Aufnahme der Daten

1) Körpergewicht KG

2) Hirngewicht HG

3) Kapillarlängendichte LV

4) Cortexdicke CoD

Verarbeitung der Daten S. 51

1) Regressionen

2) Statistik

III.A Aufzucht und Auswahl der TIERE

1) Umfang der Untersuchung

Es wurden 23 postnatale Altersstadien von Sprague-Dawley-Ratten untersucht: vom postnatalen Tag 0 (P0=Geburtstag) bis P24 in Abständen von 2 Tagen, von P24 bis P60 in Abständen von 4 Tagen, sowie ein adultes Kontrollstadium P120. Jedes Altersstadium umfaßte 6 Tiere, je 3 Männchen und 3 Weibchen.

2) Züchtung der Tiere

Zur Züchtung bezogen wir 30 virginale Rattenweibchen (von 210-250 g KG bzw. einem Alter von ca. 90 Tagen) und 10 Rattenmännchen vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hannover. Die Böcke wurden abends um 19 h zu den Weibchen gesetzt; am folgenden Morgen wurden die männlichen und weiblichen Tiere wieder getrennt. Mit Vaginalabstrichen wurde eine evt. Begattung sowie die Zyklusphase kontrolliert. 6 Uhr am Morgen des Tages mit positivem Spermabefund im Vaginlabstrich wurde zur Berechnung der Schwangerschaftsdauer als Zeitpunkt 0 angesetzt; dieser Tag wird als embryonaler Tag 0 (E0) bezeichnet.

24 Weibchen wurden innerhalb einer Woche trächtig. Je einmal war der Abstrich falsch positiv bzw.falsch negativ. Fünfmal wurden durch die Vaginalabstriche offensichtlich Scheinschwangerschaften mit persistierendem Diöstrus induziert (s. HAGEMANN & SCHMIDT 1960, S.18).

3) Zusammenstellung der Würfe

Nach der Geburt wurden die Jungen nach Geschlechtern getrennt (Bestimmung durch den Anogenitalabstand) und numeriert. Nach Wägen und geschlechtergetrennter Mittelwertbilung der Geburtsgewichte wurden die 4 dem mittleren Gewicht nächstliegenden Tiere jeden Geschlechts zur Mutter zurückgesetzt. Minderbesetzte Teile eines Wurfes (zu wenig Männchen oder

Weibchen) wurden durch Tiere eines gleichalten Wurfes von ähnlichem Gewicht und -wo dies nicht möglich war- durch andersgeschlechtliche Tiere des gleichen Wurfes von ähnlichem Gewicht aufgefüllt.

So hatten alle zur Aufzucht zusammengesetzten Würfe die gleiche Zahl von 8,(im allgemeinen) je 4 männlichen und 4 weiblichen Tieren. In manchen Fällen wurden Junge von der Mutter gefressen. Solche Würfe wurden vom weiteren Versuch ausgeschlossen.

Die Jungen wurden an P24 abgesetzt und nach Geschlechtern getrennt. Ab P65 wurden die Tiere des Kontrollstadiums P120 zu je 2 und 2 gehalten. (Eine Tabelle über die Größe der verwendeten Würfe, Gestationsdauer und das Alter der Tiere bei der Perfusion findet sich im Anhang.)

4) Allgemeine Aufzuchtbedingungen

Die Tiere wurden in Makrolon-Kästen gehalten, zweimal wöchentlich Reinigung und Erneuerung der Einstreu.

Futter (Altromin-Standard-Diät tpf 1324) und Wasser ad libitum, Stalltemperatur 23 +/- 1 Grad C, Luftfeuchtigkeit 50-60 %, Hell-Dunkel-Rhythmus 12 h (7-19 h).

Einzelheiten zur Aufzucht der Tiere wurden entnommen aus HAGEMANN & SCHMIDT (1960), HAFEZ (1970), WENZEL (1971).

III.B Herstellung der Präparate

1) Perfusion der Tiere

Vor der Perfusion wurden die Tiere gewogen. Nach geschlechtspezifischer Mittelwertbildung wurden die 3 dem mittleren Gewicht nächstliegenden Tiere nach einem Standardverfahren mit einem 3 % Formaldehyd - 3 % Glutaraldehyd-Gemisch (KARNOVSKY 1965) perfundiert. Nähere Angaben finden sich im Anhang.

2) Präparation der Gehirne

Die Hirne wurden (einschließlich Bulbi olfactorii und Paraflocculi,ohne Hypophyse) aus der Schädelkapsel herauspräpariert. Die Dura wurde entfernt, die Hirnnerven an ihrem Hirnaustritt durchtrennt, der N.opticus distal des Chiasma. Das Gehirn wurde durch einen Transversalschnitt durch die Medulla oblongata in Höhe des caudalen Endes der Rautengrube (Obex) gegen das Rückenmark abgetrennt.

3) Probenentnahme und histologische Verarbeitung

Aus der rechten Hemisphäre wurden durch coronale Rasiermesserschnitte (senkrecht zur Medianebene und senkrecht zur Hirnoberfläche) hinter der Abzweigung des 1. frontalen Astes der A. cerebri media je nach Alter (und damit Größe des Gehirns) 1-2 ca. 1 mm dicke Scheibchen entnommen. Bei den jungen (kleinen) Gehirnen wurden diese Scheibchen ganz weiterverarbeitet, bei den älteren (großen) Gehirnen nur die obere Hälfte nach Transversalschnitt in Höhe des Sulcus rhinalis.

Das Nachfixieren in Osmiumsäure, Entwässern und Einbetten in Araldit erfolgte nach einem Standardverfahren (s. Anhang).

4) Herstellung der Schnitte

Von den in Araldit eingebetteten Proben wurden 2 Mikrometer dicke Semidünnschnitte angefertigt.

Für die jüngeren Stadien erfolgte die Wahl der Ebene zur Messung beim Schneiden. Es wurden nach dem Atlas von SHERWOOD + TAMIRAS (1970) die Schnitte gewählt, die die Commissura ant. und die Columnae fornicis zeigten (P10: 4.7-5.0 mm A, P21: 5.9-6.2 mm A). Für die älteren Stadien (ab P24) bezogen wir uns auf die Angabe von WELKER 1971, daß im Bereich der Aufzweigung der A. cerebri media primäre somatosensorische Projektionen lokalisiert sind.

Die Schnitte wurden auf Objektträgern getrocknet, nach RICHARDSON et al. (1960) gefärbt und mit DPX eingedeckt.

III.C Aufnahme und Verarbeitung der DATEN

Aufnahme der Daten

1) Körpergewicht KG

Wie vorher beschrieben, wurden die Tiere baldmöglichst nach der Geburt und zum Perfusionstermin gewogen. Meßgenauigkeit: P0-P16:0.1g, p18-p28:0.5g, P32-P120:1g).

2) Hirngewicht HG

Die Hirne wurden nach dem Präparieren in Cacodylatpuffer aufbewahrt und vor dem Wägen auf Filterpapier von überschüssiger Flüssigkeit befreit. Meßgenauigkeit der Waage: 0.1mg.

3) Kapillarlängendichte LV

Die Schnittpräparate wurden abphotografiert und vergrößert (Endvergrößerung ca. 50x). An jeweils "korrespondierenden" Stellen (Kriterium: Abstand vom Knick der Rinden-Markgrenze nahe der Mantelkante) wurden "Meßgeraden" senkrecht von der pialen Oberfläche zur weißen Substanz gelegt (Abb. III.1). Die Ausrichtung der Meßgeraden wurde auf Parallelität zu den apikalen Pyramidenzelldendriten bzw. zur radiären Markstrahlung und zu den Stammgefäßen optimiert. Innerhalb und in unmittelbarer Nachbarschaft der "Meßstreifen" (s.u.) durften keine größeren Gefäße liegen. (Die großen Gefäße können selbst einen erheblichen Teil des Meßfeldes ausfüllen; außerdem ist die unmittelbare Nachbarschaft der Gefäßstämme etwa von der Breite des Gefäßdurchmessers kapillarfrei ("zirkumvasale kapillarfreie Räume": PFEIFER 1930). Bei Messung in diesem Bereich würden also geringe Kapillardichten vorgetäuscht.) Als untere Begrenzung der Rinde diente eine Grade unter der untersten Zellkernreihe der Lamina multiformis.

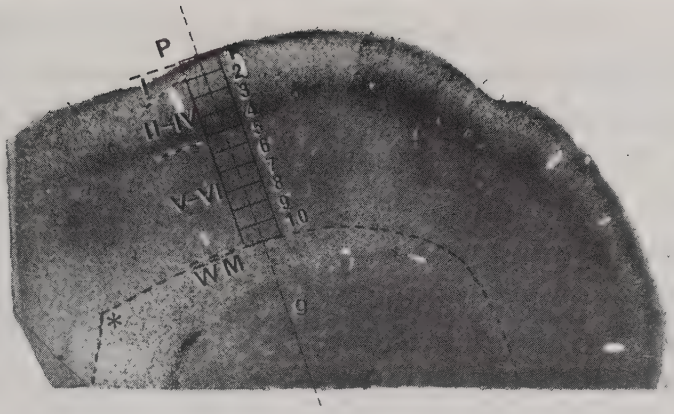


Abb. III.1: Coronaler Schnitt durch den somatosensorischen Cortex bei einem 8 Tage alten Tier (P8).
Meßstreifen von der pialen Oberfläche (P) zur weißen Substanz (WM). Die "Meßgerade" g halbiert den Meßstreifen. An der rechten Seite ist mit arabischen Ziffern die Einteilung in 10-tel der Cortexdicke eingetragen ("Schichten"), an der linken Seite mit römischen Ziffern die Zuordnung der cytoarchitektonischen Laminagliederung nach BRODMANN (1909). Die Rinden-Markgrenze ist durch eine unterbrochene Linie gekennzeichnet, der Knick der Rinden-Markgrenze durch * markiert..

Die Präparate wurden unter Verwendung eines Plan-Apochromaten 20x (Olympus) mit Hilfe einer Fernsehkamera auf dem Bildschirm des "Videoplan"-Bildanalysegerätes (Kontron) abgebildet. Die Endvergrößerung betrug 880x. Der eingeblendete Meßrahmen begrenzte die Fläche 214x170 MirometerE2; dabei ist die Bildfeldstauchung des Gerätes in vertikaler Richtung von 3.7 % berücksichtigt worden. Mit Hilfe des Meßfeldes wurde die Cortexdicke CoD gemessen (Meßgenauigkeit 5 Mikrometer), durch 10 dividiert und danach der Meßrahmen auf dem Monitor neu festgelegt. Er begrenzte das Meßfeld S mit der Testfläche AT= (CoD/10)xb (b=214 oder 170 Mikrometer).
Von der pialen Oberfläche bis zur weißen Substanz wurden in 10 aufeinanderfolgenden Meßfeldern Si ("Schichten"; i=1,2,..,10) von der Fläche

AT die Gefäßanschnitte mit einem inneren Durchmesser <7.5 Mikrometer gezählt. Diese Gefäßanschnitte wurden als "Kapillaranschnitte" gewertet. Von P0-P22 wurde je 1 Meßstreifen ausgewertet, von P24 und P28 je 3, von P32-P120 je 2.Zusätzlich wurden vom Kontrollstadium P120 je 6 Meßstreifen mit dem automatischen Bildanalysegerät "Quantimet" (s. BAR 1978) untersucht.
Wenn man das Kapillarsystem als zufällig orientiertes tubuläres Netzwerk betrachtet, gilt für die Länge der Kapillaren pro Gewebseinheit ("Kapillarlängendichte" LV) die Beziehung (s.WEIBEL 1979):

$$LV = 2N/AT$$

(LV=Längendichte, N=Anzahl der Anschnitte, AT=Testfläche)
Die durchschnittliche Kapillarlängendichte von allen 10 Schichten wurde mit LV0 bezeichnet, die Kapillarlängendichte in den 10-tel Schichten Si mit LVi (i=1,2,..,10).
Da die "Kapillardichte" N/AT der "Kapillarlängendichte" 2N/AT proportional ist, wird in dieser Arbeit aus ökonomischen und ästhetischen Gründen im allgemeinen der Begriff "Kapillardichte" verwendet, falls hierdurch keine sinnentstellenden Mißdeutungen möglich sind.
Damit bei den oben definierten 10-tel Schichten keine Konfusion mit der laminären Gliederung geschieht, werden die cytoarchitektonischen Schichten nah BRODMANN (1909) stets "Laminae" genannt.

4) Cortexdicke CoD

Die Cortexdicke wurde im allgemeinen aus den Dickenmessungen in 3) übernommen. Zusätzlich wurden für die Stadien P0-P24 je 2 Dickenmessungen an Hand der Photografien vorgenommen (Meßgenauigkeit hier 0.5mm, entsprechend 10 Mikrometer).

Verarbeitung der Daten

1) Regressionen

Zunächst wurden die Daten (falls mehrere Messungen pro Tier vorgenommen worden waren) gemittelt, so daß für jedes Tier und jeden Parameter ein Wert vorlag.

Um die Daten möglichst voraussetzungsfrei aufzubereiten, wurden die von SCHMERLING & PEIL definierten "empirischen Regressionen" verwendet (SCHMERLING & PEIL 1977, PEIL et al. 1977, PEIL & SCHMERLING 1980a,b, SCHMERLING & PEIL 1980, PEIL 1981). Diese dienen zur "Aufbereitung von Meßwertverläufen in Form einer nichtparametrischen und modellfreien Erfassung und quantitativen Beschreibung des mittleren Verlaufs" (PEIL 1981).

Die Autoren bezeichnen als Regression R1 die Treppenkurve der Klassenmittelwerte, wenn man die Werte xi in Klassen der Breite H einteilt und den Mittelwert der zugehörigen yi bildet (i=1,..,n).

Die Regression R2 wird punktweise durch einen von ihnen definierten Glättungsoperator der Mittelwertkurve gewonnen. Dieser Glättungsoperator hat den Ausdruck:

$$r(x) = \frac{\sum_{i=1}^{n} y_i \cdot K(x;h,x_i)}{\sum_{i=1}^{n} K(x;h,x_i)}$$

(r(x):Wert der emp. Regression R2 an der Stelle x, K: "Kernfunktion": Wahrscheinlichkeitsdichte einer zu wählenden Verteilungsfunktion, h: "Bandbreitenparameter").

Als Kernfunktion K wurde die GAUSS'sche Verteilungsfunktion gewählt mit der Dichte:

$$K\ (x;h,x_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\ \cdot\ h}\ \cdot\ \exp\ \{\ -\frac{1}{2}\ (\frac{x-x_i}{h})^2\}$$

als Bandbreitenparameter h=2 Tage (entspricht der Intervallänge aufeinanderfolgender mit Meßwerten besetzter Argumentwerte im Zeitraum P0-P24 (s. hierzu PEIL 1981).

Während bei der Regression R1 nur die Werte der Klasse in den jeweiligen Regressionswert einfließen, werden bei der Regression R2 (im Prinzip alle) Nachbarwerte zur punktweisen Berechnung des Funktionswertes an einer bestimmtem Stelle herangezogen. Die Nachbarwerte wurden im Intervall +/- 3h berücksichtigt (vgl. PEIL 1980).

Die Regression R1 wurde für alle Stadien berechnet, die Regression R2 fur die Stadien P0-P24 mit der Schrittweite h/4= 0.5 Tage.

Die empirische Regression R2 liefert Wachstumskurven (Entwicklung des Wachstumsparameters mit der Zeit). Zur Berechnung von Wachstumsgeschwindigkeitskurven (Zuwachs des Wachstumsparameters mit der Zeit) wurden die Differenzenquotienten der empirischen Regression R2 gebildet. Da es bei der empirischen Regression -wie bei allen gleitenden Mittelungsverfahren- an den Rändern zu Artefakten kommt, links zu Überschätzungen,rechts zu Unterschätzungen (s.PEIL & SCHMERLING 1977), wurden die 3-D-Darstellungen der Wachstumsgeschwindigkeitskurven auf den Zeitraum P3-P21 beschränkt.

Die Daten von P0-P24 wurden außerdem an die 3-parametrige "logistische Wachstumsfunktion" angeglichen (Erläuterung dieser Funktion s. PEIL 1978, Rechenkalkül nach WINGERT 1969). Diese Funktion beschreibt limitierte, symmetrisch-sigmoidförmige Wachstumsvorgänge. Da bei dieser Form der Darstellung wichtige Eigenschaften der durch die emp. Regression R2 gewonnenen Wachstumskurven verlorengehen, wurden diese Kurven nicht in den Befundteil aufgenommen.

Die Rechnungen wurden auf einem TI-59-Rechner mit angeschlossenem Drucker

PC-100-C (Texas Instruments) ausgeführt.

2) Statistik

Einzelheiten zu statistischen Tests sind jeweils angegeben. Sie wurden nach SACHS (1978) ausgeführt. Getestet wurde jeweils bei zweiseitiger Fragestellung. Testentscheidungen wurden als signifikant angesehen, falls Irrtumswahrscheinlichkeit $p<0.05$.

Mittelwerte sind jeweils +/- Standardabweichung (Standarddeviation S.D.) angegeben.

IV. Resultate

A Entwicklung der Kapillarlängendichte im Cortexdurchschnitt, LVO S. 55

1) Entwicklung von LVO

2) Entwicklung von Cortexdicke, Hirngewicht und Körpergewicht S. 56

3) Zusammenhang zwischen LVO und Cortexdicke

4) Geschlechtsunterschiede bei LVO, CoD und HG S. 57

5) Lokale Unterschiede von LVO und CoD nach der Wachstumsphase S. 58

B Entwicklung der Kapillarlängendichte in den Schichten, LV1-10 S. 62

1) Darstellung an Hand von Wachstumskurven S. 62

2) Darstellung an Hand von 3-D-"Wachstumsreliefs" S. 65

Zeitraum P 0-24

Zeitraum P24-60

3) Analyse einzelner Altersstadien ("Querschnittsprofile") S. 71

Zeitraum P 0-24 S. 72

Zeitraum P 24-60 S. 74

Adult: P120

A Entwicklung der Kapillarlängendichte im Cortexdurchschnitt, LVO

1) Entwicklung von LVO

Die durchschnittliche Kapillarlängendichte im parietalen Cortex bleibt in der 1. postnatalen Woche gleich und steigt in der 2. und 3. postnatalen Woche auf den 5-fachen Wert. Nach der 3. Woche steigt LVO nicht mehr (s. Abb. IV.1).

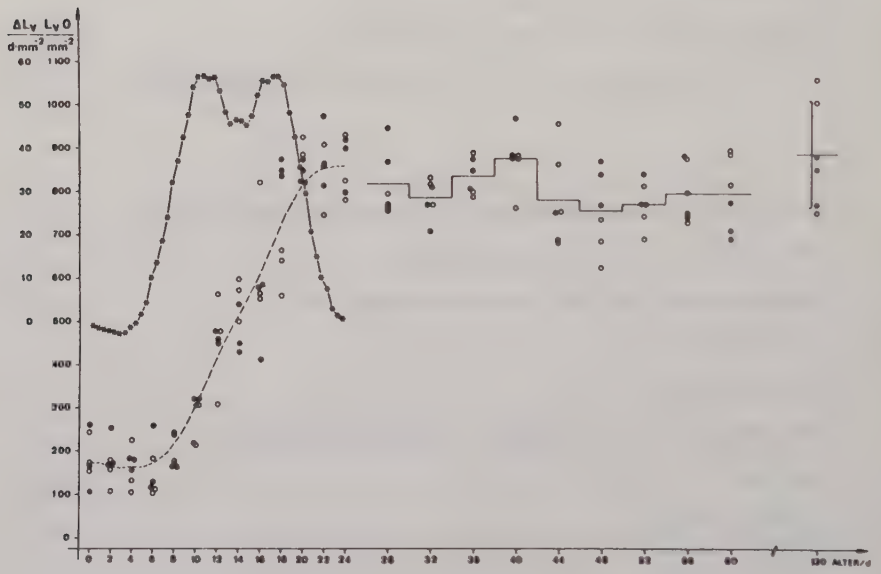


Abb. IV.1: Entwicklung der Kapillarlängendichte LVO (Cortexdurchschnitt)

● Männchen
○ Weibchen
----- Wachstumskurve P0-P24 (Ordinatenskala: LVO, Werte der emp. Regr. R2)
——— Mittelwertkurve P28-60 (Ordinatenskala: LVO, Werte der emp. Regr. R1)
--* Wachstumsgeschwindigkeitskurve P0-P24 (Ordinatenskala: Delta-LV, Differenzenquotienten der emp. Regr. R2)
Im Stadium P120 ist der Mittelwert +/- S.D. eingetragen.

Die Wachstumskurve von LVO hat sigmoide Gestalt mit angenähert linearem Verlauf im Intervall P8-20. LVO und Alter sind in dieser Zeit bei linearer Regression mit r=0.94 korreliert (r#0,p<0.0001). Der durschnitlliche tägliche Zuwachs beträgt 54+/-3 mm/mmE3 (Steigung +/- S.D. der Regressionsgeraden).
Das Wachstum von P8-20 ist jedoch nicht ganz linear. Die Wachstumsgeschwindigkeitskurve ist zweigipflig mit Maxima um die Mitte der 2. und 3. Woche (P11 und P17), sowie einem relativem Minimum in der Mitte der Wachstumsphase P14 (s.Abb. IV.1).

2) Entwicklung von Cortexdicke, Hirngewicht und Körpergewicht
Die Cortexdicke (CoD) nimmt maximal an P3 zu und hat sich bis P10 verdoppelt (Abb. IV.2 u. IV.3). Das Hirngewicht (HG) nimmt an P7, das Körpergewicht (KG) erst nach P24 maximal zu (Abb. IV.3).

3) Zusammenhang zwischen LVO und Cortexdicke (CoD)
Das rel. Wachstumsminimum der Kapillardichte um P14 könnte durch einen Wachstumsschub der Cortexdicke in dieser Zeit verursacht sein; die Wachstumsgeschwindigkeit der CoD nimmt aber in dieser Zeit gerade ab (Abb. IV.3).
Von P24-120 nimmt LVO nicht mehr zu (LVO und Alter sind bei linearer Regression nicht korreliert: n=66, FG=64, r=0.146, r#0 : 0.2<p<0.5), jedoch scheint die Kapillardichte zyklisch -und invers zur Cortexdicke- zu schwanken. LVO und CoD der einzelnen Tiere sind von P24-120 negativ korreliert (n=66, FG= 64, r=-0.6990, r#0 : p<0.0001, s. Abb. IV.4). Diese Beziehung zwischen LVO und CoD läßt sich in 2 Komponenten zerlegen, nämlich (i) eine zeitunabhängige Komponente als Beziehung zwischen den Tieren gleichen Alters und (ii) eine zeitabhängige Komponente als Beziehung zwischen den Altersgruppen. Die beiden Komponenten lassen sich getrennt darstellen

durch (i) Korrelation der Rangwerte für LVO und CoD bei Tieren gleichen Alters (wodurch die Zeit als Einflußgröße eliminiert wird) und (ii) durch Korrelation der Mittelwerte für LVO und CoD von Tieren gleichen Alters (wodurch die Beziehung zwischen den Tieren einer Altersgruppe als Einflußgröße wegfällt). Für beide Komponenten ergeben sich signifikante Korrelationen (für (i) n=66, FG=64, r=-0.540, r#0 : $p<0.0001$, für (ii) n=11, FG=9, r=-0.812, r#0 : $p<0.01$). Die zweite Komponente, die zeitabhängige Beziehungen der Altersmittel von LVO und CoD beinhaltet, läßt sich noch weiter aufteilen in (a) einen linearen und (b) nichtlineare Anteile. Der lineare Anteil läßt sich durch partielle Korrelation eliminieren (Zeit als konstanter Faktor). Auch unter dieser Einschränkung ist die Korrelation zwischen LVO und CoD signifikant (n=11, FG=8, r*=-0.797, r#0 : $p<0.01$).
In der Zeit P24-120 besteht also eine inverse Beziehung zwischen LvO und CoD, die auf nichtlinearen (offenbar zyklischen) zeitlichen Veränderungen dieser Parameter beruht.

4) Geschlechtsunterschiede bei LVO, CoD und HG

Zur Prüfung auf mögliche Geschlechtsunterschiede wurden für die Parameter LVO, CoD und HG in jedem Alterstadium die Werte der Männchen zufällig den Werten der Weibchen zugeordnet und Differenzen der so gewonnenen Paarwerte gebildet. Da Unterschiede sich möglicherweise erst nach der Wachstumsphase zeigen, wurden 2 Altersgruppen gebildet: P0-22 und P24-120.Die Häufigkeiten der Vorzeichen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen (Tab. IV.1).
Es gibt hiernach keinen Anlaß, an der Geschlechtsgleichheit der Kapillardichte in beiden Altersgruppen zu zweifeln. Das gilt ebenso für die Cortexdicke bei den jungen Tieren.
Für das Hirngewicht bestehen mit großer Sicherheit in beiden Altersgruppen Geschlechtsunterschiede, möglicherweise auch für die Cortexdicke bei den älteren Tieren.

I. Altersgruppe P0-22

	m>w	m<w	m=w	p
LV0	20	14	2	>0.30
CoD	17	18	1	-
HG	29	7	-	<0.001

II.Altersgruppe P24-120

	m>w	m<w	m=w	p
LV0	18	14	1	>0.50
CoD	22	11	-	<0.10
HG	27	5	1	<0.001

Tab. IV.1: Geschlechtsunterschiede von Kapillarlängendichte (LV0), Cortexdicke (CoD) und Hirngewicht (HG) in den Altersgruppen P0-22 und P24-120.

Spalte p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Alternativhypothese "Geschlechtsungleichheit: männlich (m) > weiblich (w)"

5) Lokale Unterschiede von LV0 und CoD nach der Wachstumsphase

Um lokale Unterschiede der Kapillarlängendichte und Cortexdicke bei den einzelnen Tieren zu erfassen, wurden für die Gruppe P24-60,120 Paardifferenzen zwischen den Werten des medialen und lateralen Meßstreifens gebildet. Bei den LV0-Werten gab es 9 pos., 49 neg. und 8 0-Differenzen, d.h. die zentrale Tendenz geht zu höheren Werten lateral ($p<0.001$, Vorzeichentest n. DIXON & MOOD). Für die entsprechenden Werte der Cortexdicke gab es 34 pos. und 32 neg. Differenzen. Im WILCOXON-Test für Paardifferenzen zeigte sich kein Unterschied (des Medians) der Paardifferenzen von 0 ($0.3<p<0.4$). Die Differenzen der Kapillardichte sind mit den Differenzen der CoD nicht korreliert ($r=-0.194$; $0.1<p<0.2$ für Alternativhypothese $r\neq0$).

Die Kapillarlängendichten nach der Wachstumsphase sind also bei den einzelnen Tieren lateral höher als medial, unabhängig von der Cortexdicke.

Abb. IV.2: Frontalschnitte aus dem parietalen Cortex in 4 Altersstadien (Semidünnschnitte 2 Mikrometer, Vergrößerung 80 X)

a) P 0 b) P10 c) P24 d) P120

Abk.: P= Postnataler Tag, P0= Geburtstag, MZ= Marginalzone, bCP= bipolare corticale Platte, mCP= multipolare corticale Platte, WM= weiße Substanz

Zur Messung wurde der Cortex in 10 gleiche Schichten geteilt. Die 10-tel Teilung ist rechts neben dem Meßstreifen durch arabische Ziffern, die Lamina-Gliederung nach BRODMANN links durch römische Ziffern angezeigt.

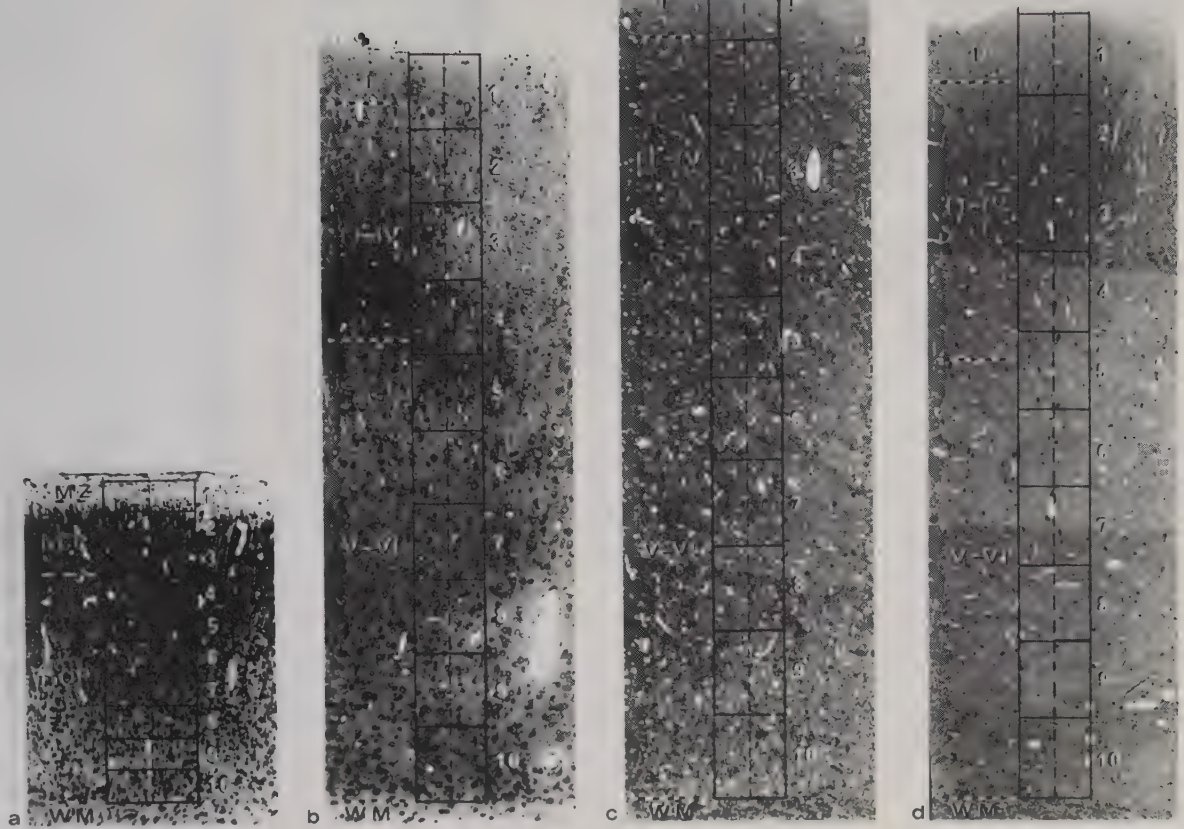
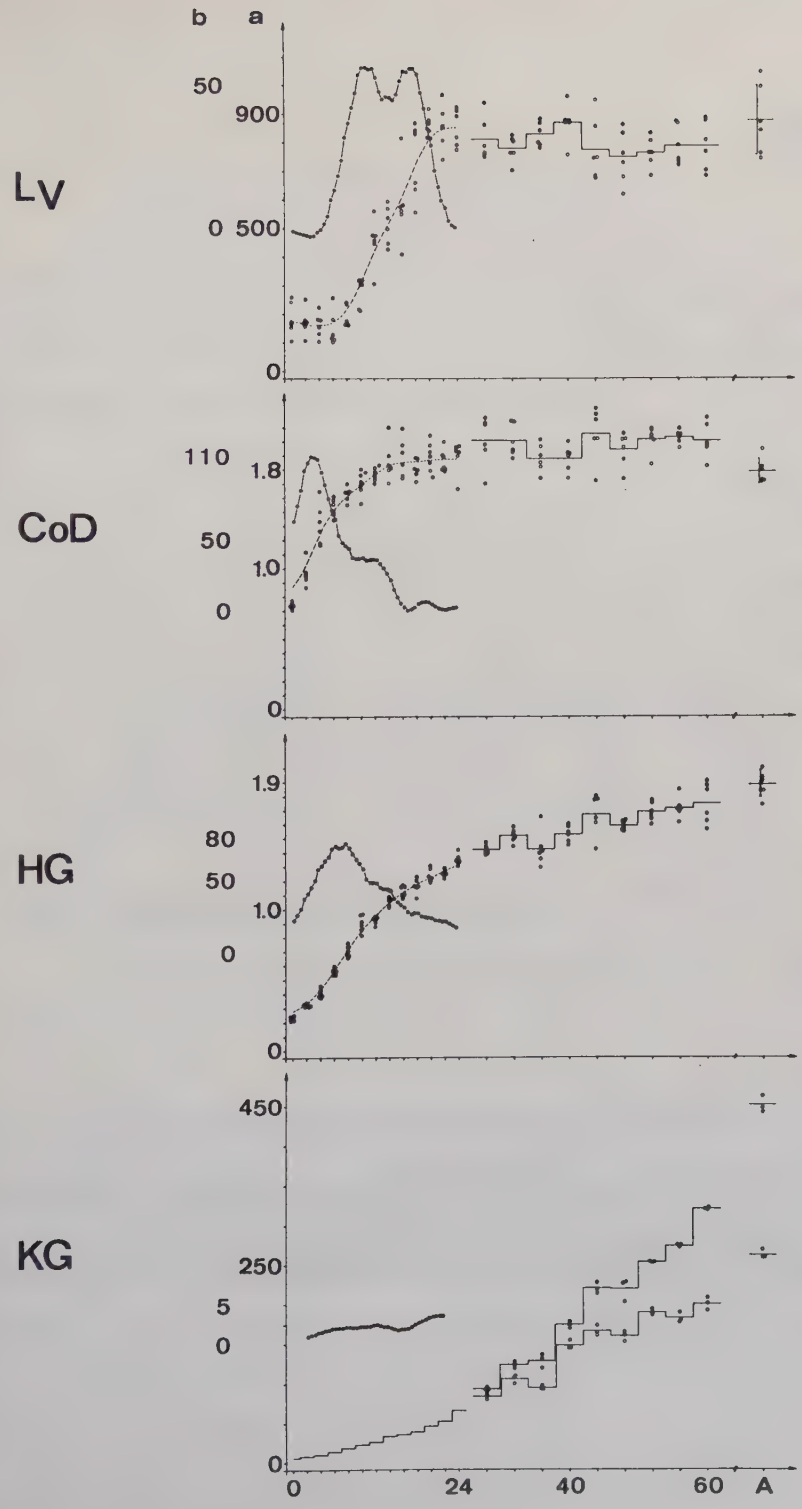

a
b
c
d

Abb. IV.3: Entwicklung der Wachstumsparameter Kapillarlängendichte (LV), Cortexdicke (CoD), Hirngewicht (HG) und Körpergewicht (KG)

SYMBOLE wie Abb. IV.1.
EINHEITEN:
Abszisse: Alter in postnatalen Tagen, A: Adult (P120).
Ordinate: a) LV: mm/mmE3, CoD: mm, HG: g, KG: g
b) LV: mm/mmE3 x d, CoD: Mikrometer(!)/d,HG: mg(!)/d, KG: g/d
Ordinatenskala a bezieht sich auf die Wachstumskurven der Daten P0-24 (-----) und auf die Mittelwertskurven der Daten P28-60,120 (———); Ordinatenskala b bezieht sich auf die Wachstumsgeschwindigkeitskurven (*-*-*) der Daten P0-24. Für das Körpergewicht (KG) ist von P0-24 wegen der geringen Streuung nur die Mittelwertkurve angegeben (keine Einzelwerte), für die älteren Stadien sind die Mittelwertkurven nach Geschlechtern getrennt.


b
a
LV
50
900
0 500
0
CoD
110
1.8
50
1.0
0
0
HG
1.9
80
50
1.0
0
0
KG
450
250
5
0
0
0
24
40
60
A

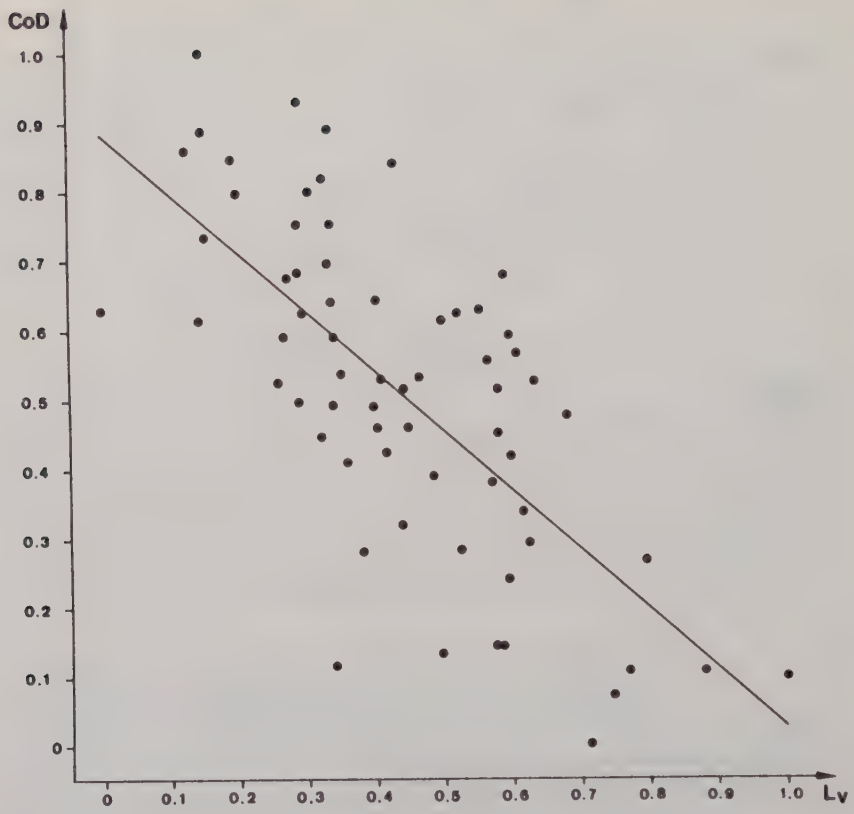


Abb.IV.4: Beziehung zwischen Cortexdicke (CoD) und Kapillardichte (LV) nach der Wachstumsphase (P24-120).

Die Wertepaare wurden in beiden Richtungen linear transformiert (prozentualer Wert zwischen niedrigstem (entspr. 0) und höchstem (entspr.1)).

Der Korrelationskoeffizient bei linearer Regression beträgt r= -0.699 ($r \neq 0$, $p<0.0001$). Die Regressionsgerade ist eingezeichnet.

B Entwicklung der Kapillarlängendichte in den Schichten, LV 1-10

1) Darstellung an Hand von Wachstumskurven

In allen Schichten Si steigt die Kapillarlängendichte LVi (i=1,2,..,10) in der 2. und 3. postnatalen Woche an (Abb. IV.5). Über Mittelwerte wichtiger Altersgruppen und Vermehrungsfaktoren orientiert Tab. IV.2.

i	(1) LVi:P(0-6)	(2) LVi:P(20-24)	(3) LVi:P60	(4) LVi:P120	(5) Z1	(6) Z2	(7) Z3
0	165+/- 48	860+/- 59	795+/- 86	885+/-123	5.2	4.8	5.4
1	85+/- 72	592+/-130	600+/- 99	617+/-143	6.9	7.0	7.3
2	152+/-113	783+/-174	704+/- 30	678+/-116	5.1	4.6	4.5
3	274+/-173	913+/-180	802+/-192	974+/-210	3.3	2.9	3.6
4	230+/-126	986+/-177	1051+/-166	1161+/-318	4.3	4.6	5.0
5	220+/-112	1001+/-183	988+/-118	1270+/-237	4.6	4.5	5.8
6	202+/-126	897+/-213	807+/-168	979+/-180	4.4	4.0	4.8
7	153+/- 90	930+/-138	953+/-219	847+/-136	6.1	6.2	5.5
8	121+/-110	896+/-174	736+/-147	927+/-207	7.4	6.1	7.7
9	88+/-101	906+/-189	688+/-156	766+/-251	10.3	7.8	8.7
10	124+/-116	695+/-172	624+/-100	627+/-211	5.6	5.0	5.1

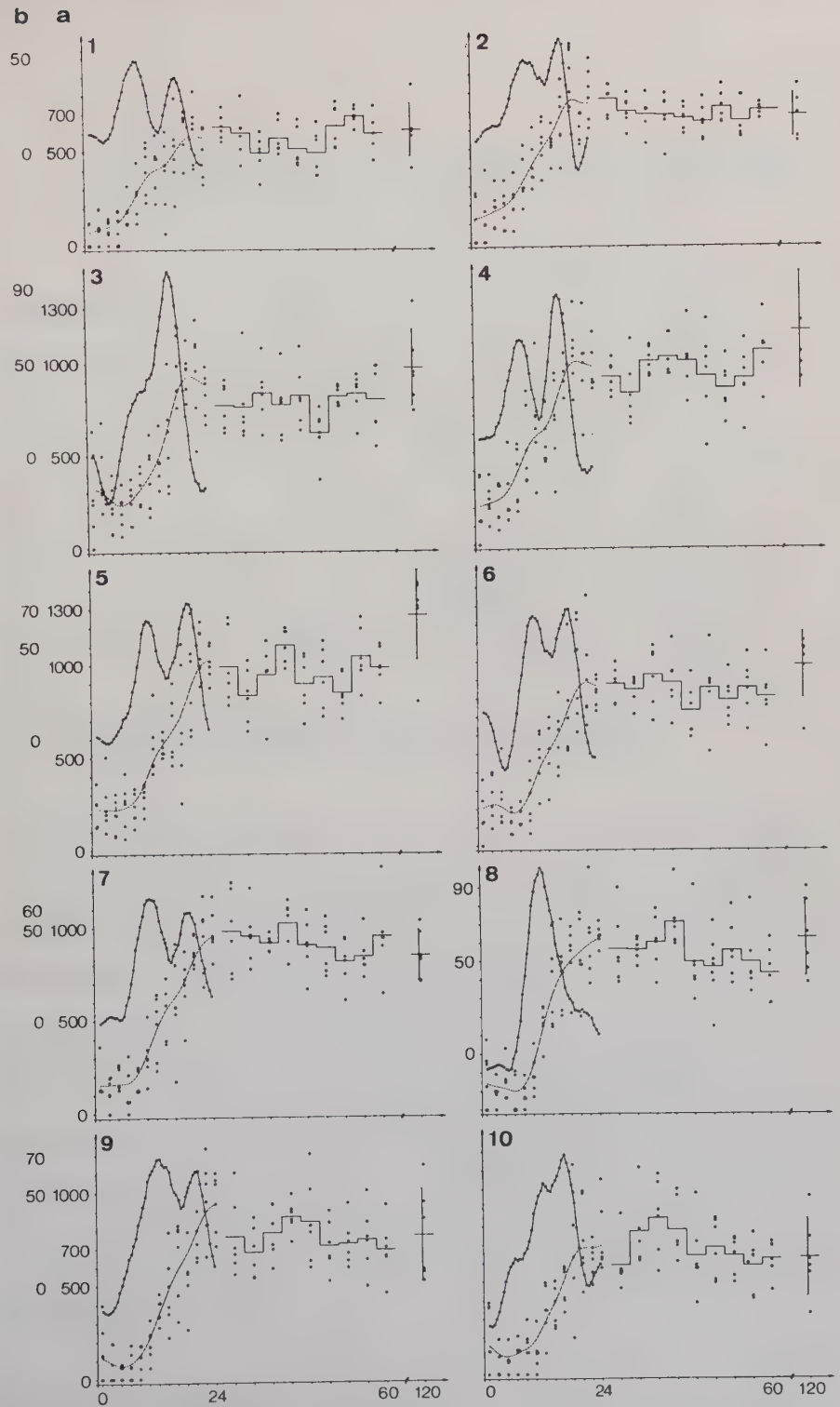
Tab. IV.2: Mittelwerte (1)-(4) und Vermehrungsfaktoren Z (5)-(7) der Kapillarlängendichte LVi (i= 0,1,...,10)

Z1= (2)/(1): Vermehrungsfaktor von P(0-6) auf P (20-24)
Z2= (3)/(1): Vermehrungsfaktor von P(0-6) auf P 60
Z3= (4)/(1): Vermehrungsfaktor von P(0-6) auf P 120

Die Wachstumsgeschwindigkeitskurven (Abb. IV.5) zeigen bei 8 von 10 Schichten im Zeitraum P8-20 einen 2-phasigen Verlauf (2 Maxima mit einem dazwischenliegenden rel. Wachstumsminimum). Für LV3 und LV8 ist der Wachstumsverlauf monophasisch; dafür sind hier die Maxima besonders hoch: Der maximale Kapillardichtenzuwachs ist in diesen Schichten doppelt so hoch wie im Cortexmittel von P8-20 (100 vs. 54 mmE-2/d).

Abb. IV.5: Entwicklung der Kapillarlängendichte in den Schichten, LV 1-10

Symbole wie Abb. IV.1. Die Abszisse bezeichnet das postnatale Alter in Tagen. Ordinatenskala a bezieht sich auf die Wachstumskurven der Daten P0-24 (-----) und die Mittelwertkurven der Daten P28-120 (————); Einheit: mm/mmE3. Ordinatenskala b bezieht sich auf die Wachstumsgeschwindigkeitskurven der Daten P0-24 (*-*-*); Einheit: mm/mmE3 x d.


b a
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
50
700
0 500
0
90
1300
50 1000
0 500
0
70 1300
50
1000
0
500
0
60
50 1000
0 500
0
90
50
0
70
50 1000
700
0 500
0
0
24
60 120
0
24
60 120

Tab. IV.3 gibt einen Überblick über Lage und Höhe der Maxima der Wachstumsgeschwindigkeitskurven.

i	WACHSTUMSGESCHWINDIGKEITSKURVE			
	1.MAXIMUM		2.MAXIMUM	
	P (8-10)	(P10-12)	P(16-18)	P(18-20)
1	(10.00/ 49)	-	-	(18.25/ 40)
2	-	(10.75/ 46)	(17.75/ 58)	-
3	-	-	(16.25/100)	-
4	(8.75/ 61)	-	(16.75/ 86)	-
5	-	(11.00/ 64)	-	(19.50/ 73)
6	-	(10.75/ 65)	(18.00/ 69)	-
7	-	(11.00/ 65)	-	(19.00/ 58)
8	-	(11.75/101)	-	-
9	-	(12.00/ 68)	-	(20.00/ 62)
10	-	(11.75/ 53)	(16.25/ 68)	-

Tab. IV.3: Lage (x) und Höhe (y) der Maxima (x/y) der Wachstumsgeschwindigkeitskurven Delta-LVi/Tag der Kapillarlängendichten in den Schichten Si (i= 1,2,..,10 ; x / d ; y / (mm/mmE3/d))

2) Darstellung an Hand von 3-D-Wachstumsreliefs

Die in den Kurven der Abb. IV.5 enthaltene Information läßt sich in 3-dimensionalen Darstellungen übersichtlicher veranschaulichen.

Zeitraum P0-24

(Abb. IV.6 u. IV.7) Die Kapillardichte ist nach der Geburt zunächst in der oberen Cortexhälfte höher, dann nivelliert sich der Unterschied (P4). An P8-12 springt ein Grat in Schicht 4 auf, gefolgt von einem Gipfel in Schicht 8 (P16) und etwas später in Schicht 3-4 (P18-20). An P24 ragen die Schichten 5,7,9 hervor.

(Abb. IV.8 - IV.10) Der Zuwachs der Kapillardichte hat seine ersten Gipfel in Schicht 4 (P9) und Schicht 1 (P10). Dann folgen Wachstumsspitzen der unteren Cortexhälfte, v.a. in Schicht 8 (P12). Der 2. Schub beginnt mit Schicht 3-4 und 10 (P16-17), gefolgt von Schicht 1,2 und 6 (P18). Zuletzt folgen Gipfel in Schicht 5,7,9 (P19-20).

Zeitraum P24-60

(Abb. IV.11) Entsprechend den oben dargestellten zyklischen Schwankungen von LV0 und CoD nach P24 lassen sich in Längsrichtung Erhebungen (P24,40,60) und dazwischenliegende Täler (P32-36,P52-56) erkennen. In den Tälern erscheint das Schichtenmuster nivelliert. Die Kapillardichte nimmt zunächst in der oberen Cortexhälfte ab und wieder zu.

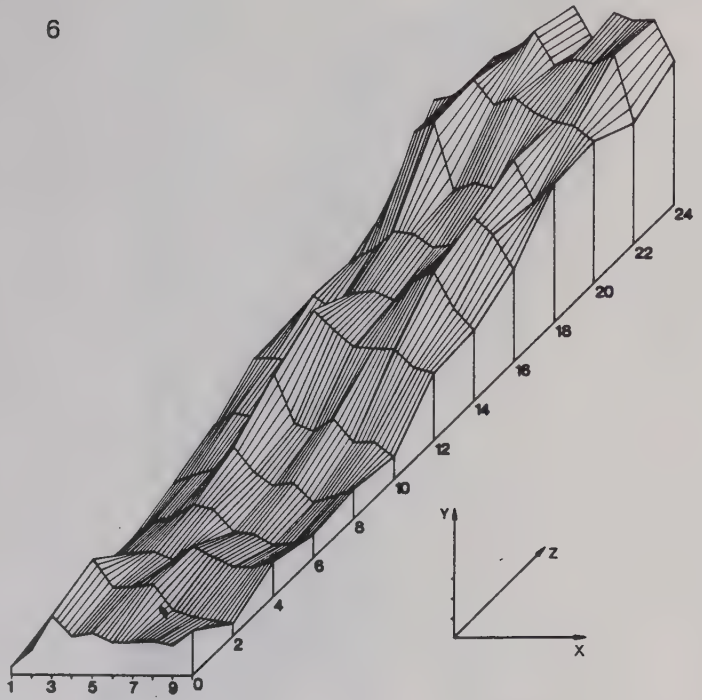
Von P24 bis P60 treten die Gipfel in den mittleren Cortexschichten deutlicher hervor. LV0 sinkt in dieser Zeit etwas ab (LV0 und Zeit sind bei linearer Regression signifikant korreliert: n=60, FG=58, r=-0.257, r#0 : $p<0.05$). Dieser Trend zeigt sich aber nur in folgenden Schichten: LV2, LV8 ($p<0.02$), LV9 ($p<0.05$), möglicherweise auch LV7 ($p<0.10$). Die Kapillardichte sinkt also nicht im ganzen Cortex gleichermaßen, sondern nur in oberflächlichen und tiefen Cortexschichten.

Abb. IV.6: Entwicklung der Kapillarlängendichten LV 1-10 im Zeitraum P0-24 in 3-D-Darstellung (Schichtenmittelwerte).
x-Achse: Cortextiefe (normiert, Schichten 1-10)
y-Achse: Kapillarlängendichte
z-Achse: postnatales Alter in Tagen

Abb. IV.7: Entwicklung der Kapillarlängendichten LV 1-10 im Zeitraum P0-24 in 3-D-Darstellung (Werte der empirischen Regression R2).
Bezeichnung der Achsen wie in Abb. IV.6.

Die Abbildung zeigt anschaulich die Wirkung der der empirischen Regression R2 als Glättungsoperator (vgl. Abb. IV.6).

6


1 3 5 7 9
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
Y
Z
X

7

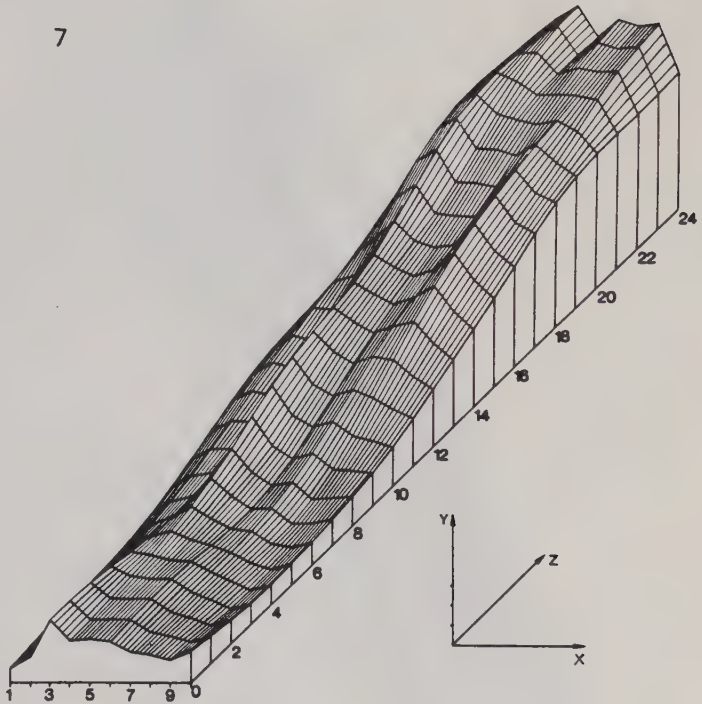
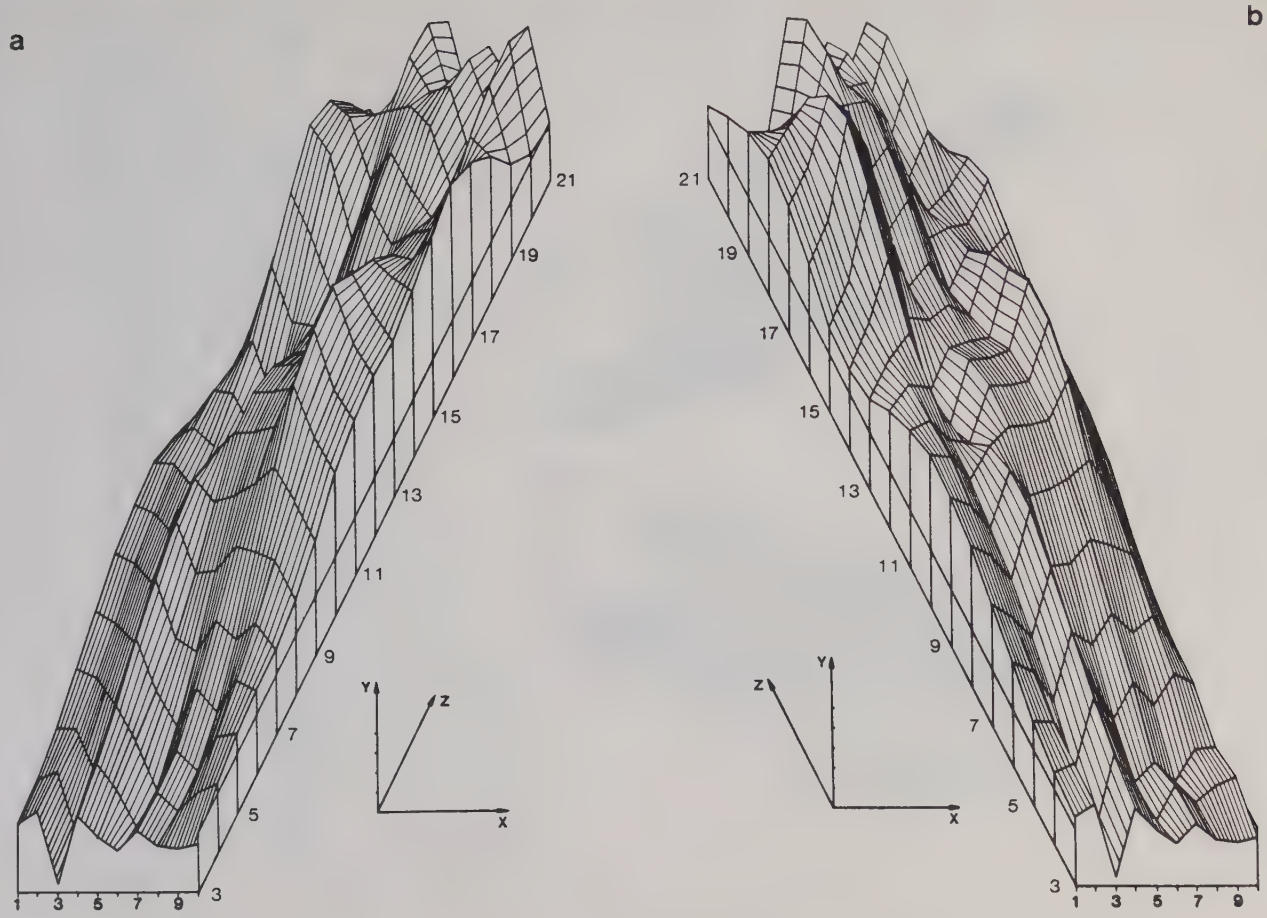

1 3 5 7 9
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
Y
Z
X

Abb. IV.8: Entwicklung der Wachstumsgeschwindigkeit der Kapillarlängendichte im Zeitraum P3-21 in den Schichten 1-10 in 3-D-Darstellung (Differenzenquotienten der empirischen Regression R2)
x-Achse: Cortextiefe (normiert, Schichten 1-10)
y-Achse: Zuwachs der Kapillardichte pro Tag
z-Achse: postnatales Alter in Tagen

a: Ansicht des "Wachstumsreliefs" von rechts oben.
b: Ansicht des "Wachstumsreliefs" von links oben.


a
b
21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1
3
5
7
9
Y
Z
X

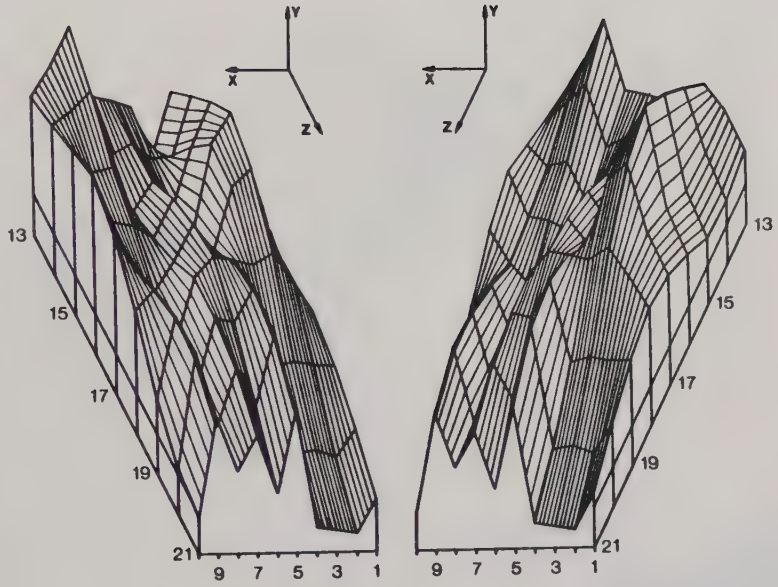
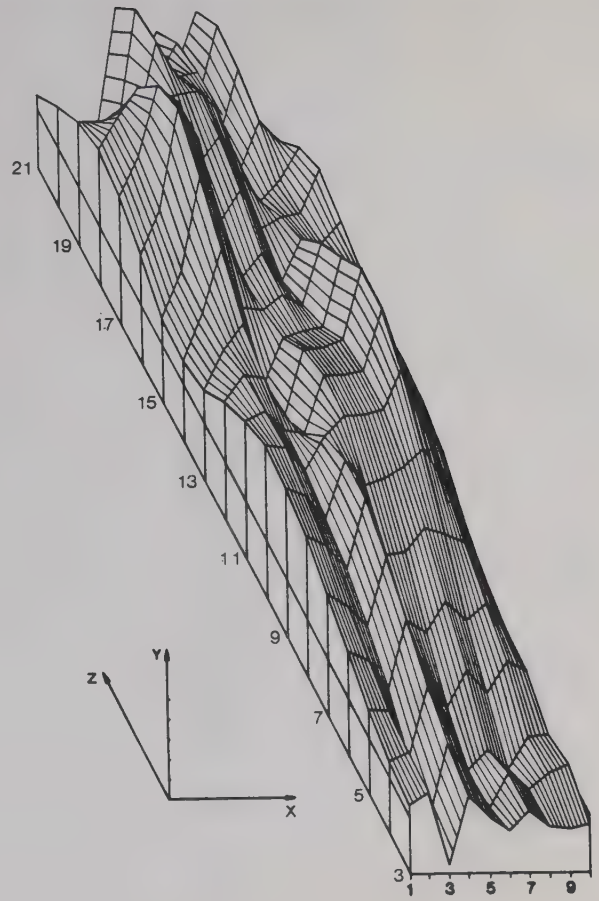


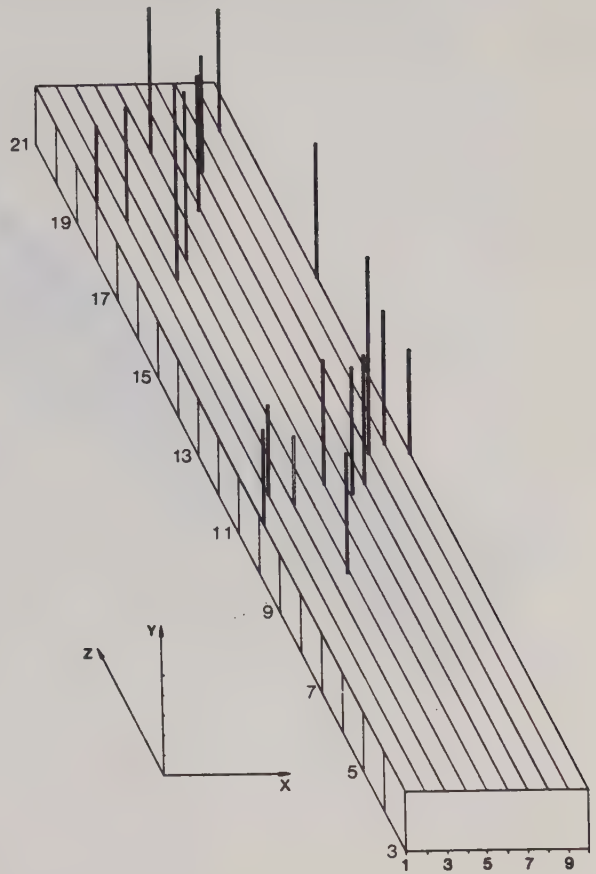
Abb. IV.9: Entwicklung der Wachstumsgeschwindigkeit der Kapillarlängendichte in der 3. postnatalen Woche in 3-D-Darstellung. Achsenbezeichnung wie in Abb. IV.8.

Ansicht des "Wachstumsreliefs" von hinten oben (vgl. Abb. IV.8).

Während die Wachstumsgeschwindigkeit in den Schichten 4-6-8-10 um P19-20 nur noch gering ist, weisen die dazwischenliegenden Schichten 5-7-9 um diese Zeit Wachstumsmaxima auf.

Abb. IV.10: Der linke Teil der Abb. entspricht Abb. IV.8b, im rechten Teil sind Lage und Höhe der Gipfel des "Wachstumsreliefs" als Balken eingetragen; vgl. hierzu Tab. IV.3.
Bezeichnung s. Abb. IV.8.


21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1 3 5 7 9
Y
Z
X


21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1 3 5 7 9
Y
Z
X

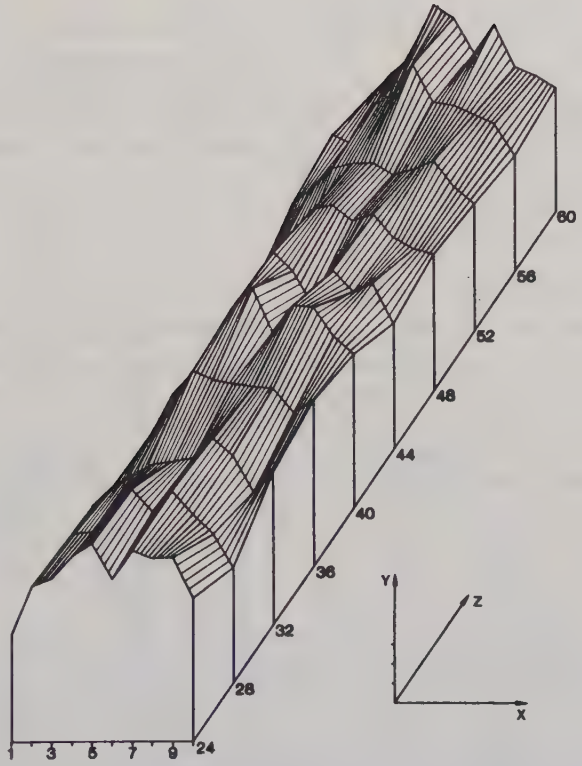


Abb. IV.11: Entwicklung der Kapillarlängendichten LV 1-10 im Zeitraum P24-60 in 3-D-Darstellung (Schichtenmittelwerte). Bezeichnung s. Abb. IV.6.

In oberflächlichen und tiefen Schichten sinkt die Kapillardichte nach P24, mittlere Cortexschichten heben sich markanter heraus. Beachten Sie die periodische Nivellierung des Schichtenmusters (P32-36, P52-56) !

3) Analyse einzelner Altersstadien ("Querschnittsprofile")

Um die vorgemachten Aussagen statistisch zu sichern, wurden einzelne Alterstadien analysiert: Mit der Rangvarianzanalyse für verbundene Stichproben (FRIEDMAN-Test: "Gibt es überhaupt Unterschiede zwischen den Schichten?") und anschließend durch multiple Paarvergleiche der Schichtenrangwerte (WILCOXON-WILCOX: "Falls ja, zwischen welchen Schichten bestehen diese Unterschiede?").

Ab P2 unterscheiden sich die Schichten signifikant voneinander ($p<0.01$, außer P12 und P14: $p<0.05$). Tab. IV.4 gibt einen Überblick über die Paarvergleiche.

Alter	LVi>LVk				Alter	LVi>LVk			
	i	k				i	k		
		p<0.01	p<0.05	p<0.10			p<0.01	p<0.05	p<0.10
P 0	-	-	-	-	P 36	4	1		
P 2	3		10	9		5		1	
P 4	4			9		6		1	
P 6	5			8		7			1
P 8	4	8		9		8			1
P 10	4	10	8,9		P 40	4		1	
P 12	4		10			5	1,2		
P 14	-	-	-	-		7	1		2
P 16	8		1	10		8		1	2
P 18	3		1		P 44	3			1
	4		1			4	1	10	
P 20	4		1			5		1	
P 22	4			1		7		1	
	9			1	P 48	4	1		
P 24	4		1			5	1		
	5	1		10		6		1	
	7	1		10		7		1	
	8			1	P 52	-	-	-	-
	9		1		P 56	5	2,10	1	
P 28	4		1	10	P 60	4	1,10		
	5	1,10				5	1,10		
	7		1	10		7			1
	8			10	P120	4	10	1,2	9
P 32	7	1	9			5	10	1,2	9
					P120(A)	4	1,10		2
						5	1,10	2,9	
						7			10

Tab.IV.4: Multiple Paarvergleiche (WILCOXON-WILCOX) der Kapillarlängendichten LVi(k) ; (i,k= 1,2,..,10)
P120(A): für die Werte der automatischen Messungen

Zeitraum P0-24

(Abb. IV.12) In den Stadien P2,8,10,12 unterscheidet sich die Kapillardichte LV3 bzw.LV4 von tiefen Cortexschichten, besonders deutlich an P10. Die Schicht 3 liegt an P2 im unteren Teil der bipolaren corticalen Platte (prospektive Lam.IV), Schicht 4 in den Stadien P8-12 in der Lam.IV (s.Abb. IV.2). Die Kapillardichte ist in den Stadien P6,8,10 in der oberen Cortexhälfte höher als in der unteren (Tab. IV.5).

Alter	LV(1- 5)			p
	>LV(6-10)	<LV(6-10)	=Lv(6-10)	
P 2	5	1	-	-
P 4	3	2	1	-
P 6	6	-	-	<0.05
P 8(*)	6(7)	-	-	<0.05
P10(*)	6(7)	-	-	<0.05
P12	3	2	1	-

Tab. IV.5: Vergleich der Kapillarlängendichte von oberer Cortexhälfte LV(1-5) zu unterer Cortexhälfte LV(6-10) für die Stadien P2-12
(*) 2 zusätzlich perfundierte Tiere, die ansonsten nicht in die Auswertung mit eingingen, weisen an diesen Tagen in die gleiche Richtung.
In den Zeilen sind die Häufigkeiten eingetragen, mit denen Unterschiede (>,<,=) beobachtet wurden. Die Häufigkeiten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf Gleichheit geprüft. Spalte p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Alternativhypothese "LV(1-5)>LV(6-10)"

An P16 unterscheidet sich nur LV8 deutlich von anderen Schichten am oberen und möglicherweise unteren Cortexrand.

In den Stadien 18-20 zeigen die Schichten 3 bzw.4 wieder Peaks.

Schließlich heben sich an P24 die Schichten 4,5,7,9 ab, jeweils von Schicht 1, 5 und 7 möglicherweise auch von Schicht 10.

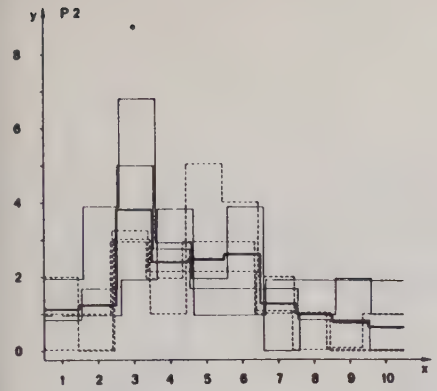
Die Unterschiede zeigen zunächst relatives Wachstum gegenüber anderen Schichten an. Da die Kapillardichte in den Referenzschichten vom einen auf den anderen genannten Termin nicht fällt, bedeutet dies auch absolutes Wachstum.

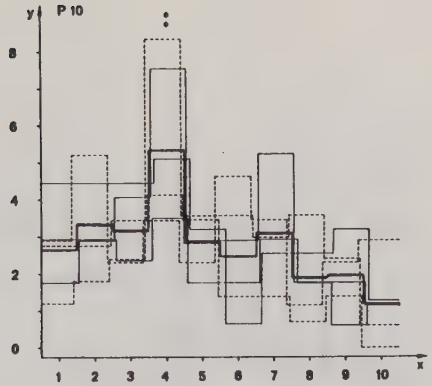
Abb. IV.12: "Querschnittsprofile" der Kapillarlängendichten LV 1-10 von P2-24

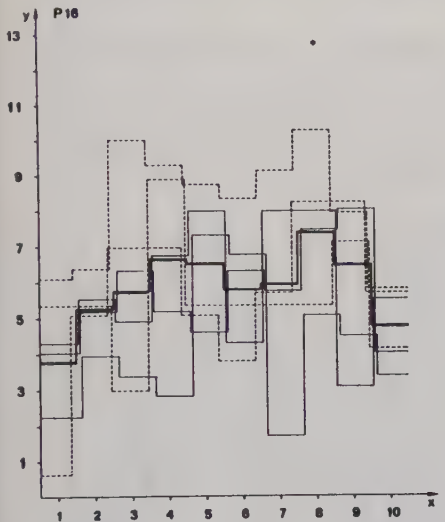
----- Weibchen (nach links ausgerückt)
——— Männchen (nach rechts ausgerückt)
——— Schichtenmittelwert

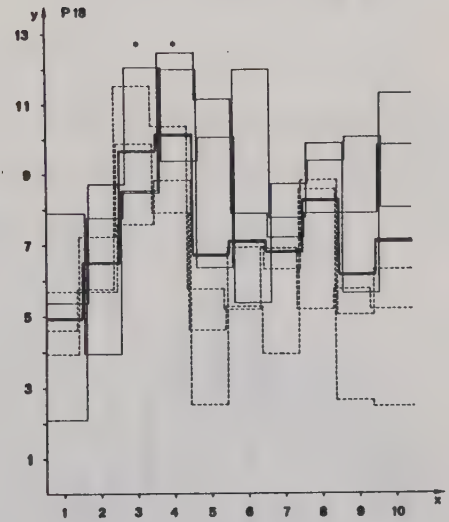
x: Cortextiefe (normiert, Schicht 1-10)
y: Kapillarlängendichte / 100 mm/mmE3

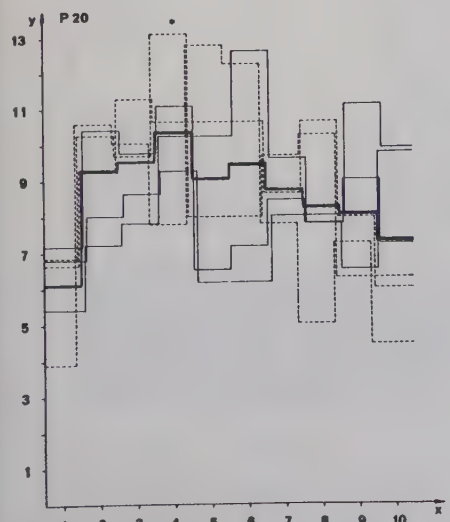
Die Rangwerte der Schichten wurden mit der Rangvarianzanalyse für verbundene Stichproben (FRIEDMAN-Test) und anschließend durch multiple Paarvergleiche (WILCOXON-WILCOX) analysiert. Falls Unterschiede: * $p<0.05$, ** $p<0.01$

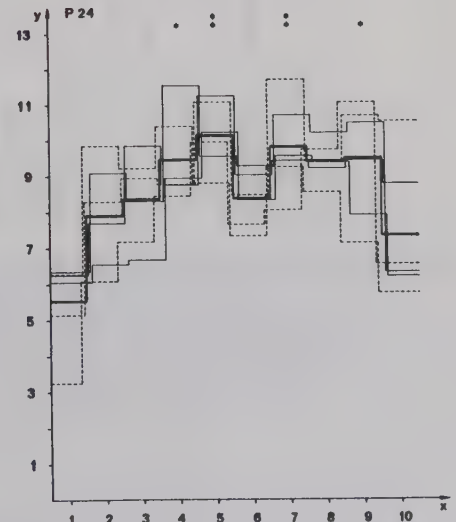

y
P 2
8
6
4
2
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
x


y
P 10
8
6
4
2
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
x


y
P 16
13
11
9
7
5
3
1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
x


y
P 18
13
11
9
7
5
3
1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
x


y
P 20
13
11
9
7
5
3
1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
x


y
P 24
13
11
9
7
5
3
1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
x

Zeitraum P24-60

(Abb. IV. 13) An P40 hat sich das Muster der Kapillardichte gegenüber P24 am oberen und unteren Cortexrand geändert: Hier sinkt die Kapillardichte etwas (vgl. oben Abs.2). An P60 heben sich nurmehr LV4 und LV5 als Maxima von den Randschichten 1 und 10 ab.

Adultes Muster (P120)

(Abb. IV.13) Bis P120 ist LV5 noch angestiegen (P120 vs. P60, U-Test, $p<0.05$).LV4 und LV5 haben deutlich höhere Kapillardichten als oberflächliche und tiefe Cortexschichten, die am geringsten kapillarisiert sind. In den Schichten 6-8 gibt es eine Zone mittlerer Kapillardichte (Tab. IV.6).

LV5	>	<	=		p<
	29	3	4	LV 6	0.01
	25	6	5	LV 7	0.01
	27	8	1	LV 8	0.01
	35	-	1	LV 9	0.01
	36	-	-	LV10	0.01
LV6	>	<	=		p<
	18	15	3	LV 7	-
	16	17	3	LV 8	-
	23	10	3	LV 9	0.05
	28	6	2	LV10	0.01
LV7	>	<	=		p<
	19	14	3	LV 8	-
	27	8	1	LV 9	0.01
	32	3	1	LV10	0.01
LV8	>	<	=		p<
	27	7	2	LV 9	0.01
	28	6	2	LV10	0.01
LV9	>	<	=		p<
	23	12	1	LV10	-

Tab. IV.6: Paarvergleiche der Kapillardichte in den unteren Schichten 5-10 für 36 (6x6) Meßstreifen des adulten Stadiums P120 (automatische Messungen). In den Zeilen sind die Häufigkeiten eingetragen, mit denen Unterschiede (>,<,=) beobachtet wurden. Die Häufigkeiten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf Gleichheit geprüft. Spalte p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Alternativhypothese "LVi>LVk" (i= 5,6,.,9; k= 6,7,.,10; i>k)

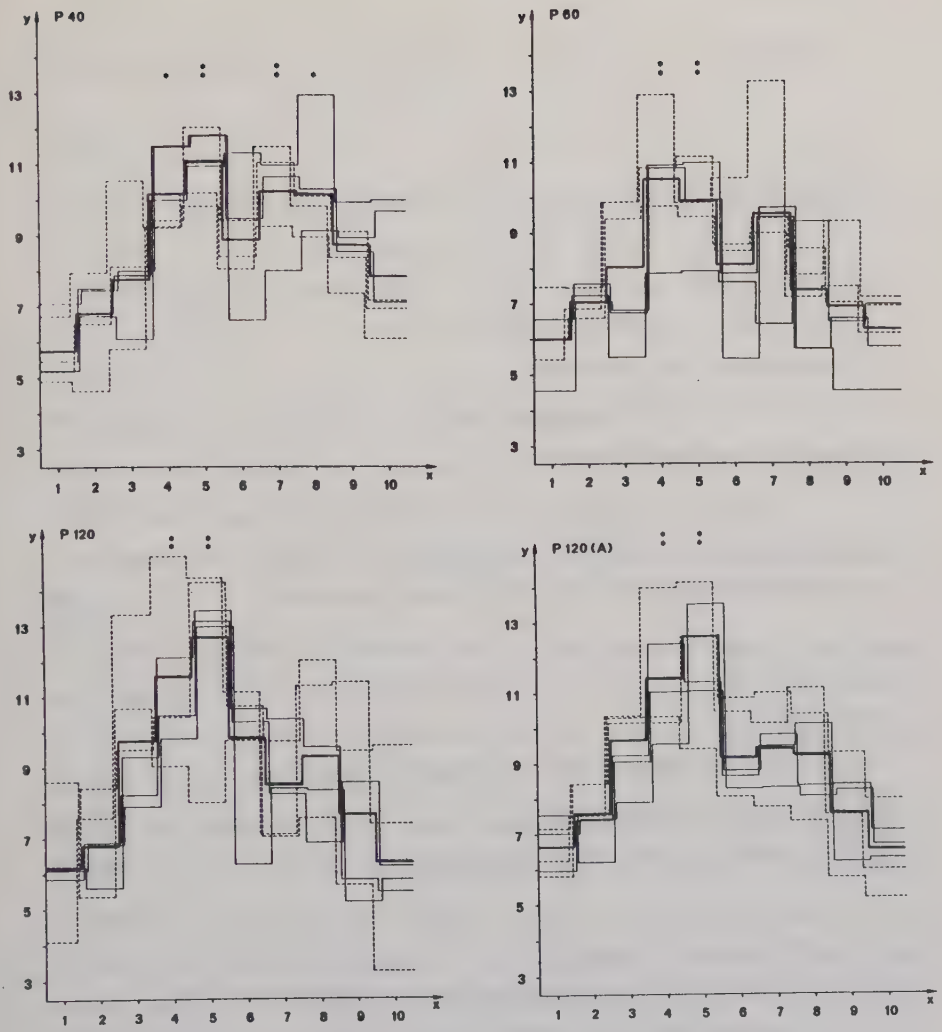


Abb. IV.13: "Querschnittsprofile" der Kapillarlängendichten nach P24.
Erläuterung s. Abb. IV.12

Die Werte im Stadium P120 wurden einmal aus 2 manuellen Messungen pro Tier gemittelt (P120), einmal aus 6 automatischen Messungen pro Tier (P120(A)).

Das Schichtenmuster wird nach P24 markanter: An P120 heben sich LV4 und LV5 von oberflächlichen und tiefen Cortexschichten ab. In den Schichten 6-8 gibt es eine Stufe auf mittlerem Niveau.

V. Diskussion

A. Material und Methoden S. 77

1) Gestationsdauer

2) Homogenität innerhalb und zwischen den Würfen

3) Lokalisierung des Meßgebietes S. 78

4) Fixierungs- und Einbettungsartefakte S. 79

5) Isotropie des Kapillarnetzes S. 80

B. Vergleich der Resultate mit Daten aus der Literatur S. 82

1) Cortexdicke

2) Hirngewicht

3) Kapillardichte: Entwicklung bei der Ratte S. 83

4) Kapillardichte: Adulte Ratte S. 84

5) Kapillardichte: Andere Mammalier, Mensch S. 86

C. Postnatale Entwicklung der Kapillardichte und Beziehung zur Entwicklung des Endhirncortex bei der Ratte S. 87

1) Zeitraum P0-24 S. 87

Entwicklung der Kapillardichte im Cortexdurchschnitt, LV0 S. 87

Entwicklung der Kapillardichte in den Schichten, LV1-10 S. 90

2) Zeitraum P24-60, P120 S. 97

A) Diskussion: MATERIAL und METHODEN

1) Gestationsdauer

Bei der angegebenen Datierungsmethode (Zeitpunkt E0h0 der Schwangerschaft 6h am Morgen bei spermapositivem Abstrich in der östrusphase) war die durchschnittliche Gestationsdauer 22 Tage +/- 8.8h (Mittelwert +/- S.D.; n=22, s.Anhang).

2) Homogenität innerhalb und zwischen den Würfen

Grundsätzlich spielen für die Entwicklung 2 Faktorengruppen eine Rolle: (i) innere (genetische) Faktoren, (ii) äußere ("Umwelt"-) Faktoren.

Die genetischen Faktoren sind etwa gleich , da es sich um einen Inzuchtstamm handelt.

Die äußeren Faktoren unterscheiden sich: So ist das fetale Gewicht und ebenso das Geburtsgewicht negativ zur Wurfgröße korreliert (JENSH 1970, SMART et al.1972). Die Wurfgröße spielt auch bei der postnatalen Entwicklung eine wichtige Rolle (DOBBING und SANDS 1971).

In der vorliegenden Studie wurden deshalb die Würfe postnatal auf je 4 Männchen und 4 Weibchen standardisiert. Um die Chancen für die weitere Entwicklung der Geschwister möglichst gleich zu halten, wurden die dem mittleren Gewicht nächstliegenden Tiere ausgewählt. Zumindest unter dieser Auswahlbedingung spielt das Geburtsgewicht für die weitere Gewichtsentwicklung keine Rolle: Die "Schwergewichte" hatten bis zum Perfusionstermin die gleiche Chance, unter den Durchschnitt abzusinken (n=35), wie umgekehrt die "Leichtgewichte" aufzurücken (n=46)(Vorzeichentest nach McNEMAR: $0.20<p<0.30$, s.Tab. V.1)

(2) / (1)	(+)	(-)
(+)	m19 w24 $43	m17 w18 $35
(-)	m27 w19 $46	m19 w20 $39

Tab. V.1: Veränderlichkeit der "Körpergewichtsklasse"

(1) Messung des Körpergewichts bei der Geburt
(2) Messung des Körpergewichts zum Perfusionstermin (P2-P60)

(+) Körpergewicht über dem Durchschnitt
(-) Körpergewicht unter dem Durchschnitt

m Männchen
w Weibchen
$ Männchen und Weibchen

Die Abweichung des Körpergewichts innerhalb der Würfe ist geringer als zwischen den Würfen (JACKSON 1913, JENSH 1970). Wir mußten aus technischen Gründen darauf verzichten, mehrere Würfe pro Stadium zu verwenden. Dies muß bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden: So könnte die Wachstumsverzögerung der Kapillardichte um P14 durch Abweichungen dieses Wurfes verursacht sein; allerdings lassen die Daten der Würfe (s.Anhang) einen solchen Zusammenhang nicht erkennen.

3) Lokalisierung des Meßgebietes

Die Proben entstammen dem parietalen Cortex occipital der Aufzweigung der Arteria cerebri media. WELKER (1971) hat im Bereich der Aufzweigung dieses Gefäßes elektrophysiologisch primäre somatosensorische Projektionen nachgewiesen.

Der primäre somatosensorische Cortex (SI-Cortex) nimmt bei der Ratte ein ziemlich großes parietales Feld ein (KRIEG 1946a; WELKER 1971,1976; HALL und LINDHOLM 1974; ZILLES et al. 1980, KAAS 1983). Allerdings ist dieses Gebiet (cyto- und myeloarchitektonisch) nicht einheitlich gebaut: Es kommen hier Zonen hoher Zelldichte in Lamina IV vor ("BARRELS": WOOLSEY und VAN DER LOOS 1970; WELKER 1971,1976), ferner agranuläre Zonen, die callosale Afferenzen erhalten (AKERS und KILLACKEY 1978, WISE und JONES 1976, KAAS 1983).

Die areale Feingliederung wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt; sie ist an Semidünnschnittpräparaten kaum zu erfassen. Die Kapillardichte war in unserem Untersuchungsgut lateral höher (Tiere ab P24). Im lateralen Teil des SI-Cortex ist der Kopf repräsentiert, den größten Teil davon nimmt das Projektionsfeld der Vibrissenhaare an der Oberlippe ein (WELKER 1971,1976; KAAS 1983). Möglicherweise ist dieses Feld ("PosteroMediales BarrelSubField PMBSF") stärker vaskularisiert.

Ferner könnte es eine systematische Beziehung der Kapillardichte zu den Radiärgefäßen geben, wie dies möglicherweise für die Synapsendichte (im visuellen Cortex) gilt (WILHELMS 1976, WOLFF 1976b).

Insgesamt dürften solche lokalen Unterschiede eine Ursache für die relativ großen intra- und interindividuellen Streuungen der Kapillardichte sein.

4) Fixierungs- und Einbettungsartefakte

Die Gewebsproben wurden nicht auf Volumenänderungen untersucht und die Meßwerte nicht korrigiert.

Artefakte durch die Perfusionsfixierung sind möglich, wurden jedoch bisher aus methodischen Gründen wenig untersucht.

Volumenveränderungen bei der Einbettung für die Elektronenmikroskopie (0+/-3%: WILHELMS 1976, 3-5% : WEIBEL 1969) sind im Gegensatz zu solchen bei Paraffineinbettung (>50%: KRETSCHMANN et al. 1982) gering. Bei der Nachfixierung in Osmiumsäure schwillt das Gewebe an, bei der anschließenden

Entwässerung schrumpft es wieder. Hirngewebe des Stadiums P14 verhält sich (aus unbekannten Gründen) bei der Einbettung etwas abweichend: Die Quellung in Osmiumsäure ist geringer, aber ebenso die Schrumpfung im Alkohol; so resultiert am Ende der Entwässerungsreihe die gleiche Volumenänderung , wie bei jüngeren und älteren Stadien (BÄR persönliche Mitteilung, WILHELMS 1976).

5) Isotropie des Kapillarnetzes

Die Isotropie/Anisotropie (zufällige/gerichtete Orientierung) des Gefäßnetzes ist relativ wenig untersucht. Von einigen Untersuchern wird eine zufällige Orientierung des Kapillarnetzes selbstverständlich angenommen (HORSTMANN 1959), von anderen ebenso selbstverständlich abgelehnt (PETREN 1939).

EINS und BÄR (1978) untersuchten das Problem an Hand der Verteilung der Achsenverhältnisse der Gefäßanschnitte. Danach kann bei Ratten ab P20 für Gefäße <6 Mikrometer im Endhirncortex eine isotrope Verteilung angenommen werden. Für Ratten ab P8 und Gefäße <9 Mikrometer scheint die Abweichung nicht sehr groß zu sein. Für jüngere Stadien muß eine deutliche Bevorzugung der vertikalen Komponente (senkrecht zur pialen Oberfläche) angenommen werden. Diese Komponente wird mit der hier angewandten Methode (Zählung der Gefäßanschnitte an frontalen Schnitten) unterschätzt. Umgekehrt führt die Methode, die CRAIGIE (1920,1921,1924,1925) anwandte (Messung der Projektionslänge der Gefäße an frontalen Schnitten) zu einer Unterschätzung der sagittalen (senkrecht zur Schnittfläche stehenden) bzw. zu einer relativen Überschätzung der vertikalen Komponente. Dementsprechend kommt die vorliegende Studie zu einem Vermehrungsfaktor der Kapillarlängendichte während der ersten 3 postnatalen Wochen von 5:1, während CRAIGIE (1925) einen Vermehrungsfaktor von 3:1 fand.

Dennoch sollte die hier angewandte Methode empfindlich sein für einsetzende Wachstumsvorgänge, weil die Annäherung der wirklichen Verhältnisse an die Modellvoraussetzungen durch Aussprossung neuer Gefäße und nicht durch

Umorientierung der vorhandenen Gefäße erfolgt.

B. Vergleich der Resultate mit Daten aus der Literatur

1) Cortexdicke

In nachstehender Tabelle sind einige Vergleichswerte für die Dickenzunahme des parietalen Endhirncortex aufgeführt:

	P0	P9,P10	P20,P21
SUGITA 1917b	0.83	1.97	2.07
CALEY & MAXWELL 1970	0.8	1.9	2.1
vorliegende Arbeit	0.74	1.59	1.82

Tab. V.2: Cortexdicke im parietalen Endhirncortex (Einh.: mm)

Besser als die absoluten Werte, die in der vorliegenden Arbeit etwas niedriger ausfallen als bei den Referenzautoren, stimmen die relativen Werte überein: Die Cortexdicke nimmt maximal während der 1. Woche zu und hat sich bis P10 reichlich verdoppelt; von P10-20 verläuft das Wachstum wesentlich langsamer (SUGITA 1917b).

2) Hirngewicht

In nachstehender Tabelle sind Vergleichswerte für die Entwicklung des Hirngewichts angeführt:

	P0	P10	P20
SUGITA 1917b	0.25	0.87	1.20
DONALDSON & HATAI 1931	0.24		1.15
vorliegende Arbeit	0.23	0.90	1.25

Tab. V.3: Postnatale Hirngewichtsentwicklung (Einh.: g)

In der Wachstumsanalyse von DOBBING & SANDS (1971) liegt der stärkste Zuwachs des Hirngewichts am Ende der 1. postnatalen Woche. Zum gleichen Ergebnis gelangt die vorliegende Untersuchung. (Weitere Daten und Literatur s. GOTTLIEB et al. 1977.)

3) Kapillardichte: Entwicklung bei der Ratte

Die Resultate der vorliegenden Arbeit stimmen mit den Daten über die Kapillarentwicklung im somatosensorischen Cortex von CRAIGIE (1925) und BÄR & WOLFF (1973a) überein, wiederum relative Werte besser als absolute.

CRAIGIE (1925) beschrieb die postnatale Entwicklung der Kapillardichte in 5 Gebieten des Endhirncortex. Weitere Untersuchungen stammen aus dem visuellen Cortex (BÄR 1978, CONRADI et al. 1979), sowie aus dem temporoparietalen Cortex mit etwas unsicherer funktioneller Zuordnung (auditorisch? visuell? HORSTMANN 1959, BÄR & WOLFF 1973b).

Übereinstimmend wird für alle Gebiete berichtet, daß die Kapillardichte in der 1. postnatalen Woche konstant bleibt und in der 2.u.3. Woche auf ein Mehrfaches zunimmt.

Bei einem Vergleich der vorliegenden Studie mit den Arbeiten von BÄR (1978) und CONRADI et al. (1979) lassen sich zwischen somatosensorischem und visuellem Cortex bezüglich der Entwicklung der Kapillardichte einige Unterschiede feststellen: (i) Der absolute Zuwachs in der Zeit von P7-20 ist im visuellen Cortex geringer. (ii) Die Kapillardichte nimmt im visuellen Cortex noch länger zu. (iii) Im visuellen Cortex wurden Schichtenunterschiede erst ab P20 beschrieben, während diese im somatosensorischen Cortex schon ab P2 nachweisbar sind.

4) Kapillardichte: Adulte Ratte

In nachstehenden Tabellen sind Referenzdaten für Kapillardichten im frontoparietalen Cortex bei "erwachsenen" Ratten aufgeführt:

Autor	LV0 (mm/mmE3)	Alter der Tiere	Kapillardef.
CRAIGIE (1921)	1155 +/-201	2 Jahre?	?
CRAIGIE (1925)	985	P140	?
MEREI et al. (1969)	880	?	?
vorl. Studie	885 +/-123	P120	Durchmesser <7.5 Mikrom.

Tab. V.4: Referenzdaten der Kapillarlängendichte LV0 im parietalen Endhirncortex der Ratte

Autor		LV (mm/mmE3)	Alter der Tiere	Kapillardef.
CRAIGIE (1921)		1440	2 Jahre?	?
CRAIGIE (1925)		1190	P140	?
REINIS (1961)		1231 +/-134	?	?
BÄR & WOLFF (1973a)		1090 +/-161	?	Durchmesser <8.0 Mikrom.
vorl. Studie	(LV4)	1161 +/-318	P120	Durchmesser <7.5 Mikrom.
	(LV5)	1270 +/-237		

Tab. V.5: Referenzdaten der Kapillarlängendichte in Lamina IV, entspr. LV4-5

Größere Abweichungen ergeben sich nur für die frühen Daten CRAIGIE's (1921). Dies ist offenbar eine Folge von stärkeren Schrumpfungen bei Paraffineinbettung (in der menschl. Hirnrinde >50%, KRETSCHMANN et al. 1982). CRAIGIE (1920) fand z.B. in seinem Material einen durchschnittlichen

Kapillardurchmesser von 2.9 Mikrometer, MEREI et al. (1969) von 7 Mikrometer an Gefrierschnitten (wobei die Kapillardefinition in beiden Fällen unklar bleibt). Aus Tab. V.6 ersieht man, mit welch unterschiedlichen Methoden die genannten Autoren arbeiteten. Solange es keine standardisierten Methoden für morphometrische Fragestellungen gibt, ist der Vergleich von Absolutdaten auf jeden Fall schwierig.

Autor	Gefäßdarstellung	Fixierung	Einbettung/ Schnittdicke	Korrekturen
CRAIGIE (1921)	Injektion von Karmingelatine	Immersion BOUIN-Lsg., 4% Form.	Paraffin / 20 Mikrometer	-
CRAIGIE (1925)	dto.	dto.	dto.	Schrumpfung
REINIS (1961)	Injektion von Tuschegelatine	Immersion 4% Form.	Gelatine / 50 Mikrometer	-
MEREI et al. (1969)	Versilberung	Perfusion Silberlsg., Immersion 4% Form.	Gefrierschn./ 10 Mikrometer	Schrumpfung, Projektions-fehler
BÄR & WOLFF (1973a)	-	Perfusion KARNOVSKY, Nachfix. OsO4	Epon / 2 Mikrometer	-
vorl. Studie	-	Perfusion KARNOVSKY, Nachfix. OsO4	Araldit / 2 Mikrometer	-

Tab. V.6: Methodenvergleich der Referenzautoren

Im somatosensorischen (CRAIGIE 1921,1925; EAYRS 1954) und in allen anderen untersuchten Cortexgebieten (CRAIGIE 1921,1925; CONRADI et al. 1979, BÄR 1980) lagen die höchsten Kapillardichten in der Lamina IV (Lam. granularis interna).

Die Kapillarlängendichten liegen im Cortex in der gleichen Größenordnung wie im lokomotorischen Muskel; nur das Myokard hat (3-4 fach) höhere Werte (Lit. bei PAWLICK et al. 1981).

5) Kapillardichte: Andere Mammalier, Mensch

Anders als beim respiratorischen und cardiovaskulären Organsystem hat die normale Geburt für die Hirnentwicklung keine Bedeutung. Die Phase des stärksten Hirnwachstums ("growth spurt") liegt pränatal beim Meerschweinchen, vorwiegend postnatal beim Menschen und vollständig postnatal bei der Ratte. Das Entwicklungsmusterdes Gehirns scheint für die Mammalier ähnlich zu sein (DAVISON & DOBBING 1968, DOBBING 1972).

Bei einem anderen nesthockenden Rodentier, der Maus, verläuft die Kapillarisierung der Endhirnrinde dementsprechend ähnlich wie bei der Ratte (KRAMER & LIERSE 1967). Für das nestflüchtende Meerschweinchen hat HORSTMANN (1959) eine vorwiegend pränatale Kapillarisierung beschrieben.

Beim Menschen steigt die Kapillardichte der Endhirnrinde annähernd linear vom 3. Fetalmonat bis zum 4. Lebensjahr (OTTO & LIERSE 1970). DIEMER (1965) fand eine Verdreifachung der Kapillardichte von der Geburt bis zum 4. Lebensjahr, wo etwa adulte Werte erreicht seien. Er nennt einen mittleren Kapillarabstand von 50-60 Mikrometer beim erwachsenen Menschen, entsprechend 300 Kapillaren pro mmE2 Gewebsquerschnitt oder einer Kapillarlängendichte von 600 mm/mmE3.

Für die Mammalier stellte HORSTMANN (1960) eine negative Korrelation zwischen Kapillardichte im frontoparietalen Cortex und Tiergröße fest (interessante Ausnahme: Seehund mit der größten Kapillardichte). Er gibt einen mittleren Kapillarabstand von 50 Mikrometer für die Ratte, 60 Mikrometer für den Menschen und 74 Mikrometer für das Pferd an. Bei Kaltblütern sei der Abstand doppelt so groß wie bei den meisten Warmblütern.

(Weitere Daten und Literatur s. CRAIGIE 1938, BLINKOV und GLEZER 1968, PAWLICK et al. 1981.)

C. Postnatale Entwicklung der Kapillardichte und Beziehung zur Entwicklung des Endhirncortex

1) Zeitraum P0-P24

Entwicklung der Kapillardichte im Cortexdurchschnitt, LVO.

In der vorliegenden Arbeit wurde - in Übereinstimmung mit früheren Autoren - ein Anstieg der Kapillardichte im somatosensorischen Cortex in der 2. und 3. postnatalen Woche gefunden. In der 1. postnatalen Woche bleibt die Kapillardichte gleich; da während der 1. postnatalen Woche die Cortexdicke am stärksten zunimmt, muß es während dieser Zeit schon zu einem beträchtlichen Gefäßwachstum kommen. ROWAN & MAXWELL (1981) fanden bereits kurz nach der Geburt (P1) einen ersten Wachstumsschub von Gefäßsprossen, vorwiegend in oberen Cortexschichten.

In der 1. Woche wachsen thalamocorticale, callosale und mesencephalocorticale Afferenzen in den somatosensorischen Cortex ein, es werden zahlreiche Synapsen gebildet, und - wie die elektrophysiologischen Untersuchungen zeigen - werden gegen Mitte der 1. Woche größere Zellverbände funktionell aktiv. Der Hämoglobingehalt des Blutes sinkt während der ersten Wochen (P1: 15.3g%, P5-7: 12.0g%, P19: 8.4g%; JILEK et al. 1974). Die Sauerstoff-Aufnahme von Cortexgewebe in v i t r o steigt zwar (ganz parallel zum Anwachsen der Kapillardichte) erst in der 2. und 3. Woche (TYLER & HARREVELD 1942, GREENGARD & McILWAIN 1955, SOBOTKA et al. 1968, MOUREK et al. 1968), jedoch verwendeten diese Autoren alle Glucose als Substrat. Durch Acetoacetat - in der postnatalen Zeit die Hauptenergiequelle im Gehirn (s. Abschnitt II.B) - ließ sich die in-vitro Sauerstoffaufnahme von Cortexgewebe in der 1. Woche (P5) stärker als durch Glucose steigern (PRUZKOVA & MOUREK 1968). Der schlechteren Versorgungslage steht offenbar ein steigender Energiebedarf des

Cortexgewebes gegenüber, das zu dieser Zeit seine Funktion aufnimmt. Entsprechend ist der CO2-Gehalt des Hirngewebes von P2-4 am höchsten (MILLICHAP et al. 1950).

Gegen Ende der 1. Woche kommt es zu einer maximalen Zellzunahme im Gehirn (WINICK & NOBLE 1965, DOBBING & SANDS 1971), und zwar sind dies zum größten Teil Oligodendrozyten und Endothelzellen (KORR 1980, WIGGINS 1982). Es folgt nun ein neuer Schub von Gefäßsprossen, der auch tiefere Cortexschichten umfaßt (ROWAN & MAXWELL 1981). Zu Beginn der 2. Woche ist die Wachstumsgeschwindigkeit der Cortexdicke auf ein Drittel gesunken, die Kapillardichte beginnt zu steigen, der CO2-Gehalt des Hirngewebes sinkt von P8 bis P26 auf adulte Werte (MILLICHAP et al. 1950).

Das Wachstum der Kapillardichte von P8-20 verläuft nicht ganz linear, sondern in 2 Schüben mit Maxima jeweils in der Mitte der 2. und 3. Woche und einem relativen Minimum um die Mitte der Wachstumsphase an P14. Den beiden Wachstumsschüben der Kapillardichte lassen sich zeitlich folgende weitere Entwicklungsvorgänge zuordnen:

In der 2. Woche ändert sich die elektrische Aktivität der parietalen Hirnrinde, die adulte Form des EEG ensteht (Details weiter unten). Nach P14 kommt es bei den elektrophysiologischen Parametern noch zu quantitativen, weniger zu qualitativen Änderungen (AXELRAD 1974, MARES et al. 1974). Das wachsende Gehirn ist in der 2. Woche (incl. des Gipfels der Hirngewichtszunahme P6-8) gegen Mangelernährung besonders empfindlich ("vulnerable period", DOBBING 1972). Diese wirkt sich in bleibenden Entwicklungsrückständen aus (SMART & DOBBING 1971, DOBBING & SANDS 1971, DOBBING 1972, ADLARD et al. 1973, WIGGINS 1982); betroffen ist v.a. die Myelinbildung, vermutlich durch Störung der Proliferation und Entwicklung der Oligodendroglia (WIGGINS 1982).

In der 3. Woche beginnen sich junge Ratten unter geeigneten Versuchsbedingungen sich selbständig zu ernähren (PLAUT 1974). In der Zeit

von P13-15 ändert sich der Glucosestoffwechsel des Gehirns am stärksten: Während Glucose vorher nur langsam verstoffwechselt wird, kommt es jetzt zu einem raschen Abbau, wobei ein größerer Teil der Glucose in den (Dicarboxyl-) Aminosäurepool überführt wird (GAITONDE & RICHTER 1966). Zu Beginn der 3. Woche öffnen sich die Lidränder, die vorher noch verwachsen waren (HAGEMANN & SCHMIDT 1960, SMART & DOBBING 1971). Das spontane Verhalten ist in den folgenden Tagen durch besonders rege motorische Aktivität (CAMPBELL et al. 1969, SOBRIAN 1977) und besondere Explorierfreudigkeit (SMART & DOBBING 1971) geprägt, Verhaltensweisen, die gegen Ende der 3. Woche quantitativ nachlassen.

Die Signifikanz eines schubweisen Kapillarwachstums wird durch andere Daten gestützt. ROWAN & MAXWELL (1981) fanden in der 2. und 3. postnatalen Woche 3 Maxima der Volumendichte an Gefäßsprossen, nämlich an P8, P10 und P14. Wenn man berücksichtigt, daß die Bildung von Gefäßverzweigungen dem Wachstum der Kapillardichte um 2-3 Tage vorausgeht (BÄR & WOLFF 1973a), so entsprächen den Maxima an P8 und P10 das Maximum der Kapillardichtenzunahme an P11, dem Maximum an P14 das Maximum der Kapillardichtenzunahme an P17. (Vielleicht wurde in der vorliegenden Arbeit eine dem kurzen,eintägigen Minimum der Sproßdichte an P9 entsprechende Verzögerung der Kapillardichtenzunahme verpaßt, weil hier in 2-tägigen Intervallen untersucht wurde.) Dem mehrtägigen Minimum der Sproßdichte von P11-13 entspräche die geringere Zunahme der Kapillardichte von P13-15. Für das Hirngewicht beschreiben GOTTLIEB et al. (1977) in einer Analyse von 12 Arbeiten eine mindestens 3-tägige Wachstumsverzögerung zwischen P12 und P17. Von dieser Wachstumsverzögerung des Hirngewichts sollte der Endhirncortex besonders betroffen sein: SMITH (1934) fand um P14 für das relative (auf das Hirnvolumen bezogene) Cortexvolumen ein relatives Minimum.

Zu Beginn der 4. Woche ist das Wachstum der Kapillardichte im somatosensorischen Cortex abgeschlossen (obwohl sich in einzelnen Schichten

noch Änderungen ergeben, s.u.). Der Cortex ist jetzt strukurell vollständig organisiert (SUGITA 1917b, CRAIGIE 1925, EAYRS & GOODHEAD 1959, CALEY & MAXWELL 1968, CALEY & MAXWELL 1970), zahlreiche Stoffwechselparameter erreichen in der 4. Woche adulte Werte (s. Abschn. II.B). Verhaltensmäßig beginnt in der 4. Woche die Loslösung von der Mutter (HAGEMANN & SCHMIDT 1960) und eine für das spätere Verhalten wichtige Phase der sozialen Interaktion (SCOTT 1962).

Entwicklung der Kapillardichte in den Schichten, LV1-10

Die Reifung des Neocortex soll nach Meinung der meisten Autoren einer "inside-out"-Sequenz folgen (VIGNAL 1888, KOELLIKER 1896, STEFANOWSKA 1898, RAMON Y CAJAL 1906, LORENTE DE NO 1933, CALEY & MAXWELL 1968, MARIN-PADILLA 1970,1978, RAEDLER et al. 1978, 1980; s. Abschn. II.A). Dies könnte man als einfachste Möglichkeit auch für das Wachstum des terminalen Gefäßnetzes erwarten.

(MOLLIVER & VAN DER LOOS (1970) haben die generelle Validität des "Prinzips von VIGNAL" bezweifelt und vermutet, die frühen Autoren hätten als hauptsächlichen optischen Eindruck der Reife von Neuronen die Ausbildung von basalen Dendriten gesehen. Hier gibt es eine quantitative Untersuchung am Menschen von SCHADE et al. (1964), nach der die basalen Dendriten von Pyramidenzellen der Lam.V eher reifen als in Lam.III (Parameter: Länge, Anzahl der Verzweigungen). Für die Ausbildung der apikalen Dendriten vermuten MOLLIVER & VAN DER LOOS (1970) einen entgegengesetzten Entwicklungsgradienten. Das "Prinzip von VIGNAL" ist für die Reifung der Perikaryen nach ultrastrukturellen Kriterien (s.Abschn.II.A) bestätigt worden (CALEY & MAXWELL 1968, RAEDLER et al. 1975,1978,1980). Dennoch ist MOLLIVER & VAN DER LOOS (1970) zuzustimmen, daß die Angabe des Reifegrades von Cortexschichten

nur bedeutungsvoll ist in Bezug auf den angegebenen Parameter der Reife. Eine Einschätzung des Reifegrades, die allen strukturellen und funktionellen Kriterien genügt, läßt sich bei der Cortexentwicklung für die Laminae offensichtlich nicht geben.)

Direkt nach der Geburt kommt es zu einer intensiven Bildung von Gefäßsprossen (ROWAN & MAXWELL 1981). Überraschenderweise findet das früheste postnatale Wachstum von Gefäßen im morphologisch unreifsten Teil des Cortex statt, nämlich in der bipolaren corticalen Platte. Die jüngsten Neurone der späteren Lamm. II-III wandern noch in den ersten Tagen nach der Geburt in diese Cortexschicht ein (BERRY & ROGERS 1965, HICKS & D'AMATO 1968). An P2 ist die Kapillardichte im unteren Teil der bipolaren corticalen Platte höher als am unteren Cortexrand (ABB. IV.12), obwohl tiefe Laminae weiter entwickelt sind (gemessen an den Parametern: morphologische Zellreifung, Bildung von Fortsätzen, Synapsendichte; MARIN-PADILLA 1970,1971,1978, RAEDLER et al. 1978,1980, MOLLIVER & VAN DER LOOS 1970, KOSTOVIC et al. 1973, KOSTOVIC & MOLLIVER 1974, WOLFF 1976b, KRISTT 1979).

Die frühe Gefäßsprossung findet in der ganzen bipolaren corticalen Platte statt (ROWAN & MAXWELL 1981). Im Gegensatz dazu ist der frühe Anstieg der Kapillardichte auf den unteren Teil der bipolaren corticalen Platte beschränkt (Schicht 4 der Zehntelzählung, s. Material u. Methoden), während der obere Teil (Schicht 3) gerade einen schwachen Zuwachs der Kapillardichte zeigt. Dies hängt vermutlich mit einer besonders starken Dickenzunahme dieser Zone zusammen: Die bipolare corticale Platte nimmt bei der Geburt das 2.u.3. Cortexzehntel ein (entsprechend einer Tiefe von 70-210 Mikrometer unter der pialen Oberfläche). Bis P8-10 wird der untere Rand dieser Zone in das 4. Cortexzehntel verschoben (s. Abb. III.2). Die Lamm. II-IV nehmen nun das 2.-4. Cortexzehntel ein (entsprechend einer Tiefe von 160-480 Mikrometer). Der untere Teil der bipolaren corticalen Platte entspricht der primordialen Lam. IV (KRISTT 1979), die etwa ab P3 von den Lamm. II-III unterscheidbar

wird (WISE & JONES 1978).

In der primordialen Lam. IV erfolgt bis P3 ein erheblicher Synapsenzuwachs; 50-70 % dieser Synapsen sind vermutlich noradrenerg (KRISTT 1979). Der zentralen noradrenergen Innervation des Cortex wurden spezifische, auf die intraparenchymalen terminalen Gefäße bezogene Funktionen zugeordnet (RAICHLE et al. 1975). Möglicherweise spielt die noradrenerge Innervation auch für die Entwicklung des Kapillarnetzes eine Rolle. Leider ließ sich die Entwicklung dieser Synapsenpopulation nach der 1. postnatalen Woche nicht weiterverfolgen (wahrscheinlich aus methodischen Gründen, KRISTT 1979).

Die Aktivität der Succinatdehydrogenase (SDH) ist bei der Geburt auf die bipolare corticale Platte beschränkt und steigt hier bis P5 auch am stärksten an (FRIEDE 1959). Dies deutet darauf hin, daß hier ein reger oxidativer Stoffwechsel stattfindet.

Ab P3 lassen sich vom parietalen Cortex ein spontanes EEG sowie evozierte Potentiale bei Stimulation peripherer Nerven ableiten (AXELRAD 1974, VERLEY & AXELRAD 1975). Die evozierten Potentiale von P3-8 haben eine lange Latenz und sind oberflächennegativ (VERLEY & AXELRAD 1975), die Aktivität ist bis P8 auf die oberen 4-5 Cortexzehntel beschränkt, d.h. im wesentlichen auf die Lamm. I-IV. Diese Aktivität wird wahrscheinlich durch excitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP's) in den genannten Laminae hervorgerufen (PURPURA et al. 1964, MOLLIVER & VAN DER LOOS 1970, CREUTZFELD 1983), es ist aber weder klar, durch welche Afferenzen, noch an welchen zellulären Elementen. MOLLIVER & VAN DER LOOS (1970) vermuten eine Aktivierung v.a. der CAJAL-RETZIUS-Zellen in Lam. I, PURPURA et al. (1964) sowie CREUTZFELD (1983) eine Aktivierung von apikalen Dendriten der Pyramidenzellen mittlerer Cortexschichten, entweder direkt oder über Interneurone. Die starke Sprossung von Gefäßen unterhalb der Marginalzone (ROWAN & MAXWELL 1981) sowie die stärkere und frühere Zunahme der Kapillardichte in der prospektiven Lam.IV würde die letztere Meinung unterstützen. Das Gefäßwachstum ginge dem

Funktionsbeginn dabei voraus.

(Auf die frühe Phase von initial oberflächenpositiven evozierten Potentialen (z.B. beim fetalen Hund u. Schaf,s.CREUTZFELD 1983) - wahrscheinlich durch EPSP's am proximalen Schaft der apikalen Dendriten tiefer Pyramidenzellen hervorgerufen- sei in diesem Zusammenhang hingewiesen. Diese Phase ist im parietalen Cortex der Ratte kurz (P2) und inkonstant (VERLEY & AXELRAD 1974) und nicht von einem auffälligen Gefäßwachstum begleitet.)

Das 1. Maximum des Zuwachses der durchschnittlichen Kapillardichte (LVO) im parietalen Cortex der Ratte liegt an P11 (s. Abb. IV.1). Die Schichtenanalyse zeigt von P10 bis P12 besonders starkes Wachstum in tieferen Cortexschichten, v.a. Schicht 8, entsprechend Lamm. V-VIa (KRIEG 1946b, EAYRS 1955). Mit diesem Gefäßwachstum sind folgende strukturelle und funktionelle Daten korreliert:

JACOBSON (1963) fand den Beginn der Myelinisierung im parietalen Cortex ab P10 (von der weißen Substanz zur Pia fortschreitend).

Die evozierten Potentiale bei peripherer Nervenreizung zeigen ab P10-12 die für den adulten Cortex typische initiale oberflächenpositive Welle kürzerer Latenz (AXELRAD 1974, MARES et al. 1974, ROKYTA et al. 1974). RAPPELSBERGER (1981) zeigte durch Strom-Quellen-Dichte-Analysen im visuellen Cortex des Kaninchens , daß diese Potentiale durch Stromsenken in Lamina V hervorgerufen werden, was -zusammen mit anderen Kriterien (synchrone Stromquellen in Lam.III, dipolartiger Charakter des zugehörigen Potentials)- auf Depolarisation größerer Populationen von Pyramidenzellen in Lam.V hinweist.

(Anmerkung: Nach der klassischen Beschreibung intracorticaler Verbindungen von LORENTE DE NO (1949) enden die "spezifischen corticalen Afferenzen" mit dichten Faserplexus in Lam.IV, und man würde die initiale Stromsenke eher in dieser Schicht erwarten. Es gibt aber mehrere Hinweise darauf, daß auch Pyramidenzellen der Lam.V durch spezif. thalamocorticale Afferenzen

monosynaptisch erregt werden. Anterograde Darstellung thalamocorticaler Fasern des Nucl. ventralis post. durch radioaktive Tracer führt zur Markierung der Laminae IV und VIa (WISE & JONES 1978, HERKENHAM 1980). Nach Vibrissenentfernung bei neugeborenen Ratten kommt es zu einer Reduktion der Spines an apikalen Dendriten von Pyramidenzellen der tiefen Lam.V (RYUGO et al. 1975). Außerdem enden die thalamocorticalen Fasern, die sich in Lam.IV verzweigen, nicht ausschließlich an Sternzellen in dieser Schicht, sondern auch an apikalen Dendriten von Pyramidenzellen der Lam.V (sowie an basalen Dendriten von Pyramiden der Lam.III; WHITE 1978).(Zur Bedeutung dieser Daten für die Theoriebildung der Cortexfunktion s. Disk. WHITE 1978.))

Man kann demnach vermuten, daß die Pyramidenzellen in Lam. V um P10-12 ihre Funktion aufnehmen. Diese Annahme wird durch morphologische Daten gestützt: Die Zellkerngröße der Pyramidenzellen in Lamina V des somatosensorischen Cortex (allerdings gilt das gleiche für die Pyramiden in Lam. III, s.u.) erreicht an P11 den adulten Wert und außerdem gegenüber P9-10 und P13 ein relatives Maximum (SUGITA 1918d).

Ein Zusammenhang zwischen der Veränderung des EEG im erläuterten Sinne, der Entwicklung der Zellkerngröße der Pyramidenzellen in Lam. V und dem starken Kapillarzuwachs im 8. Cortexzehntel erscheint auf diese Weise plausibel. Dabei muß wieder beachtet werden, daß die Aussprossung der Kapillaren (als zunächst solide Zellstränge) dem Zuwachs der Kapillardichte (mit offenem Lumen) um einige Tage vorausgeht (BÄR & WOLFF 1973a). Die Aussprossung neuer Gefäße in den ersten beiden postnatalen Wochen kann demnach als "Morphokinese als Reaktion auf geplante Krisen" im Sinne con SCHARF (1970) gedeutet werden. (SCHARF stellt in dieser Arbeit dar, daß der Quotient der Muskelmasse von rechtem (Zähler) zu linkem (Nenner) Ventrikel beim Menschen bereits v o r der Geburt sinkt- also vor der Umstellung der Druckverhältnisse im großen und kleinen Kreislauf, mithin also die Muskelhypertrophie des linken Ventrikels vorgeplant sei.)

Das Gerüst an strukturellen, histochemischen und funktionellen Daten für die 3. postnatale Woche ist spärlich. Auf Grund der vorher gewonnenen Vermutung (Proliferation der Endothelzellen wird vor Funktionsbeginn der lokal zugehörigen Neuronenpopulationen stimuliert, Kapillardichte steigt etwa bei Funktionsbeginn am stärksten) sollen aber einige Spekulationen zur Bedeutung des Gefäßwachstums in der 3. Woche angestellt werden.

Das 2. Maximum der durchschnittlichen Kapillardichte im parietalen Cortex (LVO) liegt an P17. Die Schichtenanalyse zeigt hier besonders starkes Wachstum in oberflächlichen Schichten, v.a. im 3. Cortexzehntel -entsprechend Lam.III der cytoarchitektonischen Gliederung.

Bereits im letzten Abschnitt wurde erwähnt, daß sich der Glucosestoffwechsel des Gehirns in der 3. Woche verändert: Glucose wird jetzt zunehmend schnell verstoffwechselt (GAITONDE & RICHTER 1966). Bei adulten Ratten wird Glucose stärker von oberflächlichen Cortexschichten aufgenommen, Ketonkörper stärker von tiefen Schichten (HAWKINS & BIEBUYEK 1979). Möglicherweise signalisiert die Umstellung des Glucosestoffwechsels einen Reifungsschub höherer Cortexschichten.

Die nächste Überlegung geht von einer Verhaltensbeobachtung aus: Die spontane (ungerichtete) motorische Aktivität von Ratten erreicht an P15 ein Maximum und sinkt danach wieder ab (CAMPBELL et al. 1969, SOBRIAN 1977). Offenbar reift nach P15 ein System heran, das die Spontanaktivität hemmt. Die Übertragung in diesem System geschieht wahrscheinlich über den Transmitter Acetylcholin, denn das Sytem läßt sich nach P15 durch Scopolamin hemmen (CAMPBELL 1969). (Der Cortex erhält acetylcholinerge Afferenzen aus dem Nucl. basalis magnocellularis des basalen Vorderhirns (DIVAC 1975, JONES et al. 1976, LEHMANN et al. 1980), vielleicht auch aus dem Thalamus (HICKS et al. 1981). Leider liegen mir keine Daten über die Ontogenese oder Schichtenverteilung dieser Afferenzen vor.) Dieses "inhibitorische System"

sollte Cortexneurone aktivieren, die die corticalen Ausgänge hemmen. (Diese Vermutung ist ohne genaue Kenntnis der Verschaltung des Gesamtsystems natürlich spekulativ.)

Interneurone mit symmetrischen (also vermutlich inhibitorischen) Synapsen an den apikalen Dendriten von Lam. V-Pyramidenzellen sind in den Lamm. III u. IV nachgewiesen (WHITE 1978, SOMOGYI & COWEY 1981). Nach Microinjection von radioaktiv markierter GABA in die Laminae V-VI finden sich GABA-akkumulierende Zellen in den Lamm. II-III, die den (vermutlich inhibitorischen) Transmitter offenbar über ihre Fortsätze aufgenommen haben (SOMOGYI et al. 1981).

Vielleicht hat der starke Zuwachs der Kapillardichte um P17 in den Schichten II-IV mit der Funktionsaufnahme inhibitorischer Interneurone etwas zu tun.

Schließlich könnten um diese Zeit Pyramidenzellen in Lam.III aktiviert werden, die assoziative Verbindungen zu anderen Cortexareae herstellen. Allerdings erreichen die Nuclei der Pyramidenzellen in Lam. III bereits an P11 die adulte Größe (wie die Pyramiden in Lam. V, SUGITA 1918d, s.o.).

Für Korrelate der Wachstumsspitzen der Kapillardichte in den Cortexzehnteln 5,7 und 9 in der Zeit P19-20 liegen mir keine Daten vor. Auffällig ist immerhin, daß zuvor in den Schichten 4,6,8 und 10 Wachstumsspitzen lagen. Vielleicht wird das Wachstum durch einen gefäßeigenen Faktor limitiert, wenn eine bestimmte Gefäßdichte erreicht ist, so daß die Gefäßsprosse dann in die Nachbarschichten ausweichen.

2) Zeitraum P24-60, P120

Nach der 3. postnatalen Woche nimmt die Kapillardichte nicht mehr zu, im Zeitraum P24-60 eher etwas ab. Die mitotische Aktivität der Endothelzellen hat stark nachgelassen (KORR 1980, BÄR 1980), weitere Veränderungen am Gefäßnetz erfolgen durch Verlängerung und Abflachung der Endothelzellen und durch Reduktion überlappender Wandabschnitte ("telescoping"), wobei hämodynamische Faktoren eine Rolle spielen (BÄR & WOLFF 1972,1973; BÄR 1980). Vermutlich paßt sich das Gefäßnetz nach der Wachstumsphase durch diesen Mechanismus den funktionellen Erfordernissen in optimaler Weise an. In den Cortexrandschichten sinkt die Kapillardichte etwas, während sie in den mittleren Cortexschichten noch zunimmt (vgl. BÄR 1978). Ob sich das Kapillarnetz einer funktionellen Mehrbelastung auch durch proliferative Tätigkeit anpaßt, ist noch kontrovers (s. Einl.).

Zusätzlich zu solchen fuktionellen Anpassungsvorgängen schwankt die Kapillardichte nach der Wachstumsphase abhängig von Änderungen der Cortexdicke. Die Periodendauer der zyklischen Schwankungen (diese wurden allerdings nicht direkt analysiert) beträgt ca. 2 Wochen. Das Schichtenmuster der Kapillardichte (Abb. IV.11) läßt erkennen, daß die Änderungen in den Zonen höherer Kapillardichte (4.u.5. Cortexzehntel, entspr. Lamm.IV u.Va) stärker sind. Wodurch solche Cortexdicken- (und entsprechend Cortexvolumen-) Schwankungen verursacht werden, ist nicht bekannt. Möglicherweise ist dies Ausdruck von zyklischen Aktivitätsschwankungen der Zellen in diesen Laminae. Vielleicht sind systemische Elektrolytschwankungen an den Volumenschwankungen der Hirnrinde ursächlich beteiligt (vgl. KRECEK et al. 1974).

Das adulte Muster der Kapillardichte korreliert mit der lokalen Glucoseutilisation (HAND 1982) und - in geringer werdendem Maße- mit der Volumendichte der Nervenzellkerne (WILHELMS 1976), der numerischen

Nervenzelldichte (DIAMOND et al. 1964), sowie mit dem Gehalt an oxidativen Enzymen ("oxidase content": CAMPBELL 1939, wobei allerdings methodische Unsicherheiten bleiben). Dagegen besteht -im Gegensatz zur Vermutung von DUNNING & WOLFF (1937)- offenbar keine Beziehung zur Synapsendichte (s. Daten WILHELMS 1976, WOLFF 1976b).

Abstract

Trendel, Martin Leonhard:

Untersuchungen zur postnatalen Kapillarisierung des somatosensorischen Cortex der weißen Ratte.

An je 3 weiblichen und 3 männlichen Sprague-Dawley-Ratten wird in 23 postnatalen Altersstadien (0,2,4,..,24,28,32,..,60 sowie 120 Tage) die Entwicklung der Kapillardichte im parietalen Endhirncortex an Semidünnschnitten untersucht. An der Meßstelle wird der Cortex in 10 gleiche Abschnitte unterteilt und die Gefäßanschnitte mit einem inneren Durchmesser unter 7.5 Mikrometer als "Kapillaren" gezählt.

Die durchschnittliche Kapillardichte im parietalen Cortex bleibt in der 1. postnatalen Woche gleich; in dieser Zeit nimmt der Cortex maximal an Dicke zu. In der 2. und 3. Woche steigt die Kapillardichte um den Faktor 5 an. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist jeweils maximal um die Mitte der 2. und 3. Woche. In der Mitte der Wachstumsphase (Tag 14) liegt ein relatives Wachstumsminimum. Zyklische Schwankungen der Kapillardichte nach der 3. Woche lassen sich auf Volumenschwankungen des Cortex zurückführen. Bezüglich der Kapillardichte bestehen keine Geschlechtsdifferenzen.

Die Kapillardichte in den 10 (oben definierten) Schichten nimmt in 2 Wachstumsschüben jeweils zunächst in der oberen und später in der unteren Cortexhälfte zu. Im Wachstumsrelief ragen dabei die Schichten 4,8 und 3,5-7-9 besonders hervor (Schicht 1 unter der pialen Oberfläche, Schicht 10 an der Grenze zur weißen Substanz).

In der Diskussion wird versucht, das Entwicklungsmuster der Kapillaren auf dem Hintergrund der Cortexentwicklung zu interpretieren. Die Gefäße sprossen vor dem Funktionsbeginn lokal zugehöriger Nervenzellen aus; die Kapillardichte zeigt etwa mit dem Funktionsbeginn den größten Zuwachs. Möglicherweise begrenzen gefäßeigene Faktoren das Kapillarwachstum.

Abkürzungen

#	= ungleich
bCP	= bipolare corticale Platte
CoD	= Cortexdicke
E	= 1) embryonaler Tag, E0: Tag der Befruchtung, E22=P0: Geburtstag 2) in Zusammenanhang mit Maßeinheiten "Exponent", z.B. mmE3: mm "hoch" 3, Kubikmillimeter
ECoG	= Elektrocorticogramm
EEG	= Elektroenzephalogramm
emp.Regr.	= empirische Regression
Grad C	= Grad Celsius
HG	= 1) Hirngewicht 2) in Kombination mit mm: Quecksilber (als Druckangabe)
HMPSh	= Hexosemonophosphat-Shunt = Pentosephosphat-Zyklus = WARBURG-DICKENS- HORECKER- Abbauweg
Hz	= Hertz (Anzahl/sec)
KG	= Körpergewicht
Lam.	= Lamina (dieser Begriff wird in der vorliegenden Arbeit ausschließlich verwendet für die cytoarchitektonische Schichtengliederung des Cortex (BRODMANN 1909), im Gegensatz zu "Schicht": Zehntel-Stufe der normierten Cortextiefe)
LV	= Kapillarlängendichte (Kapillarlänge/Gewebevolumeneinheit), im allgemeinen synonym gebraucht mit "Kapillardichte" (s. Material u. Methoden)
mCP	= multipolare corticale Platte
MZ	= Marginalzone
P	= postnataler Tag, P0: Geburtstag
S	= "Schicht" (Zehntel-Stufe der normierten Cortextiefe)
S.D.	= Standardabweichung (Standarddeviation)
SDH	= Succinatdehydrogenase
TCAC	= Tricarbonsäurezyklus = Zitratzyklus = KREBS-Zyklus
v.a.	= vor allem

Anhang

A) Rezepte der Fixierungs- und Einbettungsgemische S.102

B) Perfusionstechnik S.103

C) Nachfixieren, Entwässern, Einbetten S.104

D) Daten der Würfe S.105

E) Daten der einzelnen Tiere S.106

A) Rezepte der Fixierungs- und Einbettungsgemische

1) Zum Vorspülen, Feuchthalten und Waschen des Gewebes

CACODYLATPUFFER 0.2m, pH=7.2

42.800 g Na-Cacodylat in 950 ml aqua dest. lösen

0.050 g CaCl2-2-Hydrat (krist.) zugeben

mit 1n HCl auf pH=7.2 einstellen

auf 1000 ml auffüllen

2) Zum Perfundieren

FORMALDEHYD-GLUTARALDEHYD-FIXATIV

a) Cacodylatpuffer 0.2m, pH=7.2

b) 30.0 g Paraformaldehyd in 380 ml a.dest. unter Rühren auf 60-70 Grad C erhitzen; 1n NaOH tropfenweise zugeben, bis die Lösung klar wird, dann auf 400 ml auffüllen; Lösung erkalten lassen

c) Glutaraldehydlösung 25 %

Die Flüssigkeiten a,b und c werden zur Herstellung von 1000 ml Fixierlösung im Verhältnis 480:400:120 gemischt, anschließend 2 mal filtrieren.

Das Fixativ wurde vor jedem Perfusionstermin frisch angesetzt.

3) Zum Nachfixieren

OSMIUMSÄURE

Stammlösung 2 % : 2 g OsO4 auf 100 ml a.dest.

Gebrauchslösung 1 % : Stammlösung mit 0.2m Cacodylatpuffer 1:1 mischen

4) Zum Einbetten

ARALDITGEMISCH

91 Teile Araldit (Merck Art. 12039)

84 Teile Dodecanylbernsteinsäureanhydrid (Merck Art. 12147)

B) Perfusionstechnik

1) Narkose der Tiere

50-150 mg/kg NEMBUTAL (Pentobarbital-Na)intraperitoneal (*)

2) Perfusion

Die Tiere werden in tiefer Narkose an den Extremitäten auf einer Korkplatte angeheftet. Die Bauchhöhle wird eröffnet. Die untere Thoraxapertur wird durch Abtrennen des Zwerchfells am ventralen Ansatz eröffnet (**); dann transsternale Thoraxeröffnung und Einlegen einer Spreizklemme. Das Herz wird durch öffnung der Pericardhöhle freigelegt. Der linke Ventrikel wird an der Spitze durch Scherenschnitt eröffnet (die Grenze zwischen linkem und rechtem Ventrikel ist durch einen Ramus interventricularis ant. gut zu erkennen). Eine passende Knopfkanüle wird in den Ventrikel eingeführt, in die Aorta ascendens vorgeschoben und am Herzen angeklemmt. (Für die ganz jungen Stadien (P0-4) wurden gezogene Polyäthylenschläuche anstatt der Knopfkanülen verwendet.) Das rechte Herzohr wird durch Scherenschnitt eröffnet.

Die Perfusion erfogte bei Zimmertemperatur, zunächst mit Cacodylatpuffer, bis das Blut herausgespült war (ca. 15 sec), anschließend mit Formaldehyd-Glutaraldehyd-Fixativ, und zwar bei "vollem" Druck (bis P14: 80 cm H_2O, ab P14: 120 cm H_2O) bis zum Ende der Muskelfaszikulationen (ca. 1-2 min) und anschließend 10 min mit gedrosseltem Fluß.

3) Vor der Präparation der Gehirne wurden die Tierkadaver für 3-12 h im Kühlschrank aufbewahrt.

Anm.(*): Die von HAFEZ (1970) empfohlene Dosis von 50 mg/kg reichte in vielen Fällen zu einer Narkose ohne Abwehrreflexe nicht aus.

Anm.(**): Von hier an sollte die Präparation wegen der fehlenden Oxygenierung des Blutes möglichst rasch erfolgen, um Gewebsschädigungen zu vermeiden.

C) Nachfixieren, Entwässern, Einbetten

1) Gehirn aus der Schädelkapsel herauspräparieren; zum Feuchthalten 0.2m Cacodylatpuffer

2) Gewebsproben entnehmen, ca. 1mm Dicke

3) Gewebe spülen, 3 x 10 min in 0.2m Cacodylatpuffer (bei 4 Grad C)

4) Nachfixieren, 3 h in 1 % Osmiumsäure (1 ml pro Gewebsstückchen) bei 4 Grad C

5) Gewebe spülen, 2 x 10 min in 0.1m (!) Cacodylatpuffer

(Hier wurde eine Pause bis 20 h eingeschoben; die Proben wurden bei 4 Grad C aufbewahrt in 0.1m Cacodylatpuffer.)

6) Entwässern

<1>	30 % Alkohol	2 x 10 min
<2>	50 % Alkohol	2 x 10 min
<3>	70 % Alkohol	2 x 10 min
<4>	80 % Alkohol	2 x 10 min
<5>	90 % Alkohol	2 x 10 min
<6>	100 % Alkohol	2 x 10 min
<7>	100 % Alkohol/Propylenoxid 1:1	2 x 5 min
<8>	Propylenoxid	2 x 10 min

7) Einbettung

<1>	(Araldit + 3 % Beschleuniger)/Propylenoxid , 1:1	ca. 16 h
<2>	Araldit + 2 % Beschleuniger	ca. 6 h
<3>	Araldit + 2 % Beschleuniger bei 60 Grad C im Brutschrank	48 h

D) Daten der Würfe

Stadium (Alter)	Mutter KG(E0)	Zunahme bis E20	Wurfgröße	Gestations-dauer (*)	Alter bei Perfusion (**)	Geburtsgewicht der 4 ausgewählten Männchen	Weibchen
P 0	250g	100g	13	22d 6+/- 2h	6+/- 4h	6.0g	5.5g
P 2	215g	105g	10	22d 6+/- 2h	2d 0+/- 4h	6.6g	6.1g
P 4	210g	105g	8	22d 6+/- 2h	4d 2+/- 4h	6.5g	6.0g
P 6	240g	95g	9	22d 6+/- 2h	6d 0+/- 4h	6.6g	6.1g
P 8	220g	105g	11	21d21+/- 7h	8d 8+/- 9h	6.3g	5.9g
P 10	250g	130g	14	21d22+/- 5h	10d 8+/- 7h	6.3g	6.1g
P 12	240g	140g	11	22d12+/- 3h	11d18+/- 5h	6.6g	6.3g
P 14	225g	110g	11	22d13+/- 2h	13d17+/- 4h	6.7g	5.9g
P 16	225g	125g	12	21d13+/- 4h	15d17+/- 6h	6.0g	5.3g
P 18	235g	135g	15	21d12+/- 4h	17d17+/- 5h	5.6g	5.5g
P 20	240g	115g	12	21d12+/- 4h	19d17+/- 5h	5.7g	5.3g
P 22	235g	120g	12	21d12+/- 4h	21d17+/- 5h	5.8g	5.5g
P 24	?	?	9	?	23d18+/- 8h	6.5g	6.4g
P 28	215g	115g	11	21d13+/- 4h	27d17+/- 6h	6.0g	5.8g
P 32	250g	160g	17	21d23+/- 9h	32d 6+/-11h	6.3g	6.0g
P 36	255g	170g	17	21d10+/- 2h	36d 1+/- 4h	5.9g	5.5g
P 40	285g	115g	11	22d13+/- 3h	39d17+/- 5h	6.4g	6.1g
P 44	235g	100g	9	22d 5+/- 2h	43d23+/- 4h	6.6g	6.5g
P 48	235g	120g	13	22d 1+/-11h	48d 5+/-13h	6.0g	5.7g
P 52	245g	115g	14	21d23+/- 6h	52d 6+/- 8h	5.8g	6.1g
P 56	240g	160g	15	22d 2+/- 8h	56d 6+/-10h	6.1g	6.0g
P 60	230g	135g	14	22d 9+/- 3h	59d22+/- 5h	6.6g	6.0g
P120	225g	120g	11	21d21+/- 7h	120d10+/- 9h	?	?
Mittel	236.4g	122.5g	12.1	21d23h53min		6.22g	5.89g
+/-S.D.	16.5g	20.5g	2.5	8h48min		0.34g	0.34g

(*) Zur Berechnung der Gestationsdauer wurde 6 Uhr des Morgens mit spermapositivem Vaginalabstrich als Zeitpunkt der Befruchtung angesetzt (vgl. JENSH 1970).

(**) Der Geburtsakt dauert nach meinen Beobachtungen bis 4 Stunden (vgl. HAGEMANN & SCHMIDT 1960). Die Perfusionen dauerten pro Stadium 2-4 Stunden (für 6 Tiere; länger bei den kleinen Tieren). Hieraus ergeben sich von vornherein Datierungsunsicherheiten von +/- 4h. Größere Unsicherheiten ergeben sich aus größeren Kontrollintervallen, z.B. bei Geburten in der Nacht.

E) Daten der einzelnen Tiere

Tier	KG	HG	CoD	LV0	LV1	LV2	LV3	LV4	LV5	LV6	LV7	LV8	LV9	LV10
P 0/m	6.0	257	718	104	0	0	0	130	130	130	130	0	130	390
P 0/m	6.0	231	755	260	124	248	495	371	248	248	124	248	124	371
P 0/m	6.0	246	737	165	0	0	634	127	254	0	127	127	254	127
P 0/w	5.4	209	705	172	0	265	265	133	133	133	133	265	398	0
P 0/w	5.6	216	739	152	0	126	126	379	126	126	126	379	0	126
P 0/w	5.5	226	774	193	121	121	241	0	362	362	362	0	0	362
P 2/m	8.1	340	1121	167	83	167	500	250	167	167	167	83	83	0
P 2/m	8.0	329	959	253	195	390	682	292	195	390	0	97	195	97
P 2/m	8.0	321	975	173	96	96	192	383	96	96	192	192	192	192
P 2/w	7.8	308	928	181	201	0	302	101	504	403	201	101	0	0
P 2/w	7.8	317	864	108	0	0	325	216	216	216	108	0	0	0
P 2/w	7.6	321	947	158	99	99	296	197	296	296	99	99	0	99
P 4/m	9.9	407	1170	183	76	228	76	152	304	533	152	152	76	76
P 4/m	10.8	454	1335	154	64	193	193	321	193	128	128	64	64	193
P 4/m	11.1	427	1550	179	128	191	319	319	191	255	255	64	64	0
P 4/w	9.5	377	1405	226	133	332	398	332	265	133	265	332	0	66
P 4/w	9.0	386	1270	133	147	74	221	147	74	295	147	147	0	74
P 4/w	8.5	389	1185	105	0	81	81	81	81	162	243	162	81	81
P 6/m	14.0	563	1344	257	139	209	348	556	417	209	209	209	70	209
P 6/m	14.3	597	1517	129	185	62	246	185	62	185	62	0	185	123
P 6/m	14.2	572	1391	114	67	134	134	134	269	134	0	0	134	134
P 6/w	13.1	538	1408	113	0	332	66	332	133	66	66	0	0	133
P 6/w	13.8	580	1492	182	188	251	188	188	313	63	313	188	0	125
P 6/w	13.7	535	1459	102	0	64	256	192	256	128	64	0	64	0
P 8/m	18.6	709	1547	169	121	60	242	544	181	121	121	0	181	121
P 8/m	19.0	765	1551	163	121	181	121	181	241	121	121	60	181	301
P 8/m	18.6	740	1605	163	116	175	291	233	116	116	233	116	58	175
P 8/w	18.0	675	1545	175	181	242	121	242	181	242	242	60	121	121
P 8/w	18.2	685	1455	238	321	257	321	514	385	193	128	64	0	193
P 8/w	17.8	662	1501	243	187	374	374	436	311	187	249	187	125	0
P 10/m	23.4	860	1609	319	174	290	407	755	290	290	523	174	174	116
P 10/m	23.2	914	1596	217	293	293	234	351	176	176	293	176	59	117
p 10/m	22.0	822	1467	319	446	446	446	510	319	64	255	255	319	127
P 10/w	22.2	889	1712	213	275	275	344	412	344	137	137	69	137	0
P 10/w	22.2	963	1566	304	119	179	239	836	358	358	298	358	239	60
P 10/w	22.0	970	1619	306	289	520	231	346	231	462	346	115	231	289

Abkürzungen
KG: Körpergewicht (g), HG: Hirngewicht (mg), CoD: Cortexdicke (Mikrometer), LV: Längendichte der Kapillaren (mm/mmE3), P: postnatales Alter in Tagen, m: männlich, w: weiblich

Tier	KG	HG	CoD	LV0	LV1	LV2	LV3	LV4	LV5	LV6	LV7	LV8	LV9	LV10
P 12/m	28.5	951	1605	477	524	349	349	699	466	524	641	466	408	349
P 12/m	21.0	911	1691	459	276	497	221	553	553	608	553	497	332	497
P 12/m	26.0	936	1661	450	394	394	506	281	844	394	619	450	338	281
P 12/w	28.3	946	1679	478	555	347	485	693	416	624	485	555	277	347
P 12/w	27.2	938	1718	562	479	616	616	1096	616	479	274	548	411	479
P 12/w	25.4	882	1636	308	229	286	171	628	457	229	229	286	457	114
P 14/m	34.2	1091	2005	431	224	672	392	448	560	448	392	448	224	504
P 14/m	32.8	1139	1805	450	312	562	312	624	500	250	375	812	500	250
P 14/m	34.5	1071	1715	540	593	330	461	527	527	527	923	461	791	264
P 14/w	33.0	1071	1740	572	479	645	461	776	643	640	647	745	389	293
P 14/w	33.3	1014	1610	501	466	466	466	466	525	700	583	525	350	466
P 14/w	32.2	1037	1705	597	464	531	664	464	597	531	730	995	597	398
P 16/m	36.3	1160	1830	584	430	553	491	676	799	430	799	799	307	553
P 16/m	36.5	1165	1740	569	402	517	632	517	460	632	575	747	805	402
P 16/m	35.8	1111	2000	412	226	395	338	282	733	677	169	508	451	338
P 16/w	32.4	1176	1880	821	610	637	1002	930	876	834	914	1029	796	583
P 16/w	33.5	1082	1645	819	904	783	1024	1085	904	663	904	964	603	362
P 16/w	36.2	1101	1665	565	63	508	698	698	508	381	571	825	825	571
P 18/m	39.0	1171	1710	848	789	394	854	1249	1117	789	723	789	789	986
P 18/m	38.0	1234	1680	835	212	778	849	1203	637	1203	778	990	566	1132
P 18/m	40.5	1162	1705	872	537	872	1208	940	1007	537	872	940	1007	805
P 18/w	39.0	1206	1790	639	569	569	759	886	253	696	633	886	506	633
P 18/w	39.0	1167	1783	561	396	726	990	792	462	528	396	858	264	198
P 18/w	34.0	1080	1619	664	462	577	1155	1039	577	520	693	520	577	520
P 20/m	46.0	1234	1755	848	717	1043	978	1109	652	717	848	783	652	978
P 20/m	46.5	1225	1835	873	542	722	783	1024	1024	1264	963	783	903	722
P 20/m	47.0	1308	1800	822	680	803	865	927	618	618	803	803	1112	989
P 20/w	43.5	1196	1700	924	665	931	1131	1064	1064	1064	865	1064	798	599
P 20/w	45.0	1212	1950	886	686	1028	971	1314	800	800	971	1028	629	629
P 20/w	45.0	1292	1880	820	390	1059	1004	781	1282	1227	781	502	725	446
P 22/m	50.0	1263	1707	972	689	689	1241	1034	1172	1034	1172	1309	827	551
P 22/m	53.0	1253	1723	813	410	546	1092	888	888	751	956	956	956	683
P 22/m	55.0	1257	1701	858	622	692	761	1037	1037	899	1037	761	1107	622
P 22/w	50.0	1293	1710	908	826	688	963	1307	1238	757	757	826	1238	482
P 22/w	52.5	1247	1798	746	654	523	523	589	1178	654	1047	981	654	654
P 22/w	51.0	1220	1907	864	432	617	1110	987	987	1357	679	679	1049	740

Tier	KG	HG	CoD	LV0	LV1	LV2	LV3	LV4	LV5	LV6	LV7	LV8	LV9	LV10
P 24/m	66.0	1335	1870	897	626	770	986	875	1124	902	942	921	943	878
		med	1806	749	521	521	912	586	717	977	717	782	912	847
		int	1938	996	728	971	911	1093	1457	911	911	911	971	1093
		lat	1867	945	630	819	1134	945	1197	819	1197	1071	945	693
P 24/m	69.0	1381	1842	918	634	911	830	1154	954	927	1069	1020	1048	633
		med	1752	853	470	739	873	1276	806	537	1209	873	1276	470
		int	1863	966	695	1010	695	1326	1010	1074	1137	1326	884	505
		lat	1912	935	738	984	923	861	1046	1169	861	861	984	923
P 24/m	67.5	1344	1833	798	605	655	668	896	1023	832	955	937	790	621
		med	1773	750	796	597	796	730	1062	796	796	796	730	398
		int	1803	763	653	326	718	979	783	783	783	914	783	914
		lat	1922	881	367	1041	490	979	1224	918	1285	1102	857	551
P 24/w	66.5	1309	1568	931	516	831	896	878	1107	848	1170	940	1067	1052
		med	1499	873	499	748	935	998	935	561	1060	1247	748	998
		int	1588	924	530	647	1000	883	883	1000	1236	589	1412	1059
		lat	1616	995	520	1099	752	752	1504	983	1214	983	1041	1099
P 24/w	58.5	1426	1875	825	627	985	923	1041	879	733	926	856	712	576
		med	1962	809	600	899	720	1379	780	660	899	600	720	839
		int	1926	861	672	1038	1100	794	977	794	794	1222	672	550
		lat	1736	806	610	1017	949	949	881	745	1084	745	745	339
P 24/w	65.0	1341	1805	779	326	607	717	845	995	764	804	972	1104	654
		med	1757	676	268	402	737	737	603	870	670	737	1205	536
		int	1757	837	402	737	670	870	1205	804	937	1004	870	870
		lat	1901	823	309	681	743	928	1176	619	805	1176	1238	557
P 28/m	95.0	1450	2080	769	641	845	863	878	905	769	722	797	703	567
		med	2208	767	693	959	906	746	853	853	853	853	639	320
		int	2109	720	558	781	948	725	1004	781	335	558	614	893
		lat	1923	820	673	795	734	1162	857	673	979	979	857	489
P 28/m	92.0	1482	1888	868	684	790	622	1023	1259	765	1244	713	1107	466
		med	1733	944	611	815	611	1154	1561	679	1154	883	1290	679
		int	1955	873	1023	782	542	1023	1204	662	1685	662	842	301
		lat	1976	786	417	774	714	893	1012	953	893	595	1190	417
P 28/m	92.0	1399	1608	946	743	793	879	794	1224	999	1037	1199	922	867
		med	1767	872	799	599	866	732	866	866	799	1198	932	1065
		int	1575	926	297	771	890	831	1483	1187	1305	949	890	653
		lat	1483	1040	1134	1008	882	819	1323	945	1008	1449	945	882
P 28/w	80.5	1422	2028	756	580	677	714	968	830	950	753	987	561	543
		med	2061	776	571	685	970	970	970	1085	628	913	514	457
		int	2047	724	632	632	517	920	747	632	977	977	632	575
		lat	1975	768	536	715	655	1013	774	1132	655	1072	536	596
P 28/w	87.0	1410	2041	765	556	842	650	957	785	884	930	817	669	553
		med	1888	742	499	748	561	872	685	872	1122	1059	561	436
		int	2100	874	728	840	672	1008	1120	1064	1008	896	784	616
		lat	2135	678	441	937	716	992	551	716	661	496	661	606
P 28/w	84.0	1390	1850	796	615	657	912	832	959	906	1213	687	622	553
		med	1764	840	534	467	867	867	1067	800	1401	934	800	667
		int	1973	722	596	596	894	656	835	1037	1133	477	417	537
		lat	1812	825	714	909	974	974	974	844	1104	649	649	454

Bei jedem Tier stehen unter CoD und LV in der ersten Zeile die Durchschnittswerte aus mehreren Messungen, darunter die einzelnen Meßwerte.
Abkürzungen: med: medialer Meßstreifen, int: intermediärer Meßstreifen, lat: lateraler Meßstreifen

Tier	KG	HG	CoD	LV0	LV1	LV2	LV3	LV4	LV5	LV6	LV7	LV8	LV9	LV10
P 32/m	120	1511	1852	770	515	749	1170	804	643	715	774	932	609	787
		med	1976	613	417	476	774	655	536	476	595	774	536	893
		lat	1728	926	613	1021	1566	953	749	953	953	1089	681	681
P 32/m	128	1553	2056	708	627	575	679	686	696	807	835	917	538	715
		med	2114	690	723	501	946	723	390	612	668	890	723	723
		lat	1997	725	530	648	412	648	1002	1002	1002	943	353	707
P 32/m	124	1589	2052	810	802	685	632	1118	1028	888	948	828	545	630
		med	2025	732	755	465	697	1104	697	813	1104	581	581	523
		lat	2079	888	849	905	566	1132	1358	962	792	1075	509	736
P 32/w	100	1452	1907	771	584	740	710	743	863	900	960	861	712	616
		med	1942	769	727	788	727	606	909	848	788	1030	606	666
		lat	1871	773	503	692	692	880	817	943	1132	692	817	566
P 32/w	108	1533	1792	833	426	661	781	649	821	912	1216	844	867	1115
		med	1712	818	412	756	618	481	825	756	1237	825	1168	1100
		lat	1872	848	440	566	943	817	817	1068	1194	943	566	1131
P 32/w	110	1499	1833	817	629	799	607	921	972	879	1006	772	809	777
		med	1700	814	660	880	495	825	1045	1100	935	825	660	715
		lat	1966	820	598	718	718	1017	898	658	1077	718	957	838
P 36/m	120	1401	1926	848	557	708	1085	924	965	1088	978	805	696	671
		med	1792	781	657	788	1313	591	788	919	985	525	591	657
		lat	2060	914	457	628	857	1256	1142	1256	971	1085	800	685
P 36/m	131	1444	1812	804	456	712	749	910	1136	678	872	1037	939	554
		med	1780	740	529	595	859	991	1124	330	595	925	793	661
		lat	1844	868	383	829	638	829	1148	1021	1148	1148	1085	447
P 36/m	137	1410	1650	876	610	711	829	1023	601	1047	941	1087	832	1080
		med	1518	880	493	431	800	923	739	1170	1354	985	739	1170
		lat	1782	871	726	990	858	1122	462	924	528	1188	924	990
P 36/w	97	1298	1762	889	498	805	870	970	969	1035	867	902	936	1034
		med	1784	831	725	528	725	791	857	989	923	857	791	1121
		lat	1740	947	270	1081	1014	1149	1081	1081	811	947	1081	947
P 36/w	94	1359	1873	800	326	525	900	1084	973	914	923	918	589	851
		med	1731	748	68	408	748	884	952	952	1087	1019	476	884
		lat	2015	852	584	642	1051	1284	993	876	759	817	701	817
P 36/w	93	1659	1729	788	517	639	608	1072	1050	778	921	679	721	888
		med	1789	750	329	855	723	592	1184	921	855	723	526	789
		lat	1669	825	705	423	493	1551	916	634	987	634	916	987
P 40/m	170	1588	1720	967	545	751	787	1001	1094	1132	1097	1296	993	999
		med	1794	918	590	787	787	787	1115	1049	1049	1180	984	853
		lat	1646	1015	500	715	786	1215	1072	1215	1144	1358	1001	1144
P 40/m	179	1536	1828	874	520	673	608	1152	1183	948	1064	1030	853	710
		med	1735	841	610	610	542	1017	1017	1221	1085	1017	542	746
		lat	1920	907	429	735	674	1287	1348	674	1042	1042	1164	674
P 40/m	175	1604	1908	882	707	744	801	1153	1182	661	801	913	892	967
		med	2035	838	752	694	809	983	1041	462	809	1098	925	809
		lat	1780	925	661	793	793	1322	1322	859	793	727	859	1124
P 40/w	155	1548	1809	882	520	651	813	943	1204	943	1106	1010	911	716
		med	1799	909	458	654	785	785	1308	981	1112	1243	981	785
		lat	1819	854	582	647	841	1100	1100	905	1100	776	841	647
p 40/w	145	1487	1826	763	490	463	579	926	983	839	926	896	838	693
		med	1625	719	690	403	518	633	978	633	748	805	978	805
		lat	2026	807	290	523	639	1219	987	1045	1103	987	697	581
P 40/w	145	1461	1650	874	672	796	1054	925	1020	805	1149	982	734	608
		med	1506	869	621	869	993	931	1055	559	1117	1241	745	559
		lat	1793	879	722	722	1115	919	984	1050	1181	722	722	656

Tier	KG	HG	CoD	LV0	LV1	LV2	LV3	LV4	LV5	LV6	LV7	LV8	LV9	LV10
P 44/m	214	1780	2144	688	440	578	794	796	793	767	1013	713	631	385
		med	2173	736	379	433	920	758	1029	866	1191	758	650	379
		lat	2114	640	501	723	668	779	557	668	835	668	612	390
P 44/m	228	1783	2104	750	674	674	809	1004	837	589	841	698	784	589
		med	2135	738	496	496	992	1212	992	496	716	771	716	496
		lat	2072	761	852	852	625	795	681	681	965	625	852	681
P 44/m	219	1808	2064	679	429	745	687	1026	681	624	665	772	594	571
		med	2148	657	383	657	602	1041	767	712	438	712	712	548
		lat	1980	701	475	832	772	1010	594	535	891	832	475	594
P 44/w	165	1428	1928	752	462	662	924	903	1063	626	900	593	821	569
		med	2061	685	400	799	799	1085	1142	400	685	400	856	285
		lat	1795	819	524	524	1049	721	983	852	1114	786	786	852
P 44/w	161	1650	1929	863	467	603	1096	1013	987	850	1096	794	1014	714
		med	2163	783	326	598	1033	1033	816	707	1033	870	925	490
		lat	1695	943	607	607	1158	992	1158	992	1158	717	1103	937
P 44/w	174	1613	1629	956	636	718	636	1260	1045	945	915	1215	1206	978
		med	1545	950	726	726	726	1210	1270	907	847	847	1210	1028
		lat	1712	961	546	710	546	1310	819	983	983	1583	1201	928
P 48/m	227	1582	1968	768	661	777	692	530	1133	879	763	689	727	830
		med	2085	779	621	790	621	677	1185	677	1016	677	564	959
		lat	1850	757	700	763	763	382	1081	1081	509	700	890	700
P 48/m	204	1627	1787	870	565	628	596	1224	1019	902	1060	1019	899	789
		med	1856	767	444	570	507	1078	1078	570	887	1078	634	824
		lat	1718	972	685	685	685	1370	959	1233	1233	959	1164	753
P 48/m	229	1637	1644	839	585	710	681	1064	719	1137	1002	808	835	842
		med	1888	742	436	685	561	1059	436	872	935	748	935	748
		lat	1400	935	734	734	801	1068	1001	1402	1068	868	734	935
P 48/w	166	1555	1922	686	372	552	366	1009	766	829	799	886	639	643
		med	1987	687	237	533	414	1066	770	770	711	947	770	651
		lat	1856	685	507	570	317	951	761	887	887	824	507	634
P 48/w	153	1563	1931	625	420	646	763	792	906	510	735	448	519	508
		med	2071	625	511	568	738	795	1023	625	682	568	511	227
		lat	1791	624	328	723	788	788	788	394	788	328	526	788
P 48/w	161	1612	1871	736	375	539	621	956	1083	889	973	779	653	493
		med	1743	742	337	607	540	1147	1282	1012	945	675	540	337
		lat	1998	730	412	471	707	765	883	765	1001	883	765	648
P 52/m	254	1778	2002	770	733	677	766	654	965	856	935	850	774	494
		med	2093	770	787	675	731	506	1068	787	1068	899	562	618
		lat	1910	770	678	678	801	801	862	924	801	801	986	370
P 52/m	253	1700	1920	839	728	644	853	1039	826	976	942	976	669	734
		med	1856	710	507	634	697	951	761	824	697	824	507	697
		lat	1983	967	949	653	1009	1127	890	1127	1187	1127	831	771
P 52/m	254	1760	1937	770	520	730	784	764	975	830	818	818	732	728
		med	2007	733	410	703	938	645	879	586	879	879	645	762
		lat	1867	807	630	756	630	882	1071	1071	756	756	819	693
P 52/w	194	1644	1752	813	771	637	872	906	839	739	606	1110	941	705
		med	1762	828	1002	734	1068	1068	935	668	401	801	801	801
		lat	1742	797	540	540	675	743	743	810	810	1418	1081	608
P 52/w	190	1674	1956	742	571	846	884	781	790	697	839	728	629	653
		med	2032	695	579	753	579	811	579	579	926	579	695	868
		lat	1880	788	563	939	1189	751	1001	814	751	876	563	438
P 52/w	187	1603	1991	691	526	785	767	927	708	651	746	680	592	530
		med	2077	629	680	396	793	680	736	623	566	680	566	566
		lat	1905	753	371	1173	741	1173	679	679	926	679	618	494

Tier	KG	HG	CoD	LV0	LV1	LV2	LV3	LV4	LV5	LV6	LV7	LV8	LV9	LV10
P 56/m	273	1729	1958	879	749	785	867	863	992	1052	869	1139	838	633
		med	1887	829	686	873	748	623	998	1060	810	1060	748	686
		lat	2029	928	812	696	986	1102	986	1044	928	1218	928	580
P 56/m	276	1856	1908	740	618	609	612	948	1260	905	827	727	489	407
		med	1812	675	649	454	519	779	1169	1104	714	454	390	519
		lat	2003	805	587	764	705	1116	1351	705	940	999	587	294
P 56/m	275	1712	2001	749	676	559	882	617	970	764	794	735	735	764
		med	1997	624	530	648	766	471	648	707	825	471	589	589
		lat	2005	874	821	469	998	763	1291	821	763	998	880	939
P 56/w	178	1693	1938	798	731	579	910	1121	1034	849	727	635	758	637
		med	1918	754	981	736	859	859	1227	736	552	368	675	552
		lat	1958	841	481	421	961	1382	841	961	901	901	841	721
P 56/w	180	1621	1864	875	692	564	791	1005	1198	942	1042	849	1007	660
		med	1819	750	582	388	841	776	1100	711	1035	711	841	517
		lat	1908	999	802	740	740	1233	1295	1172	1048	987	1172	802
P 56/w	190	1713	1961	727	688	786	941	852	833	631	792	700	634	418
		med	2062	650	742	685	742	628	970	628	571	513	571	456
		lat	1859	804	633	886	1139	1076	696	633	1013	886	696	380
P 60/m	320	1913	2027	711	598	723	545	785	790	757	640	929	644	696
		med	1922	698	367	673	428	796	918	796	673	918	735	673
		lat	2131	723	828	773	662	773	662	718	607	939	552	718
P 60/m	321	1885	1878	775	655	706	672	1091	1097	782	943	569	655	575
		med	2039	669	692	519	519	808	750	808	923	519	692	462
		lat	1712	880	618	893	825	1374	1443	756	962	618	618	687
P 60/m	323	1850	2079	690	454	706	681	1083	993	538	969	571	452	452
		med	2116	584	389	778	612	667	890	556	612	334	500	500
		lat	2041	795	519	634	749	1499	1095	519	1326	807	403	403
P 60/w	193	1678	1865	815	601	658	939	976	945	847	941	853	700	690
		med	1815	726	648	454	648	907	907	648	713	907	907	519
		lat	1914	904	553	861	1229	1045	983	1045	1168	799	492	861
P 60/w	202	1572	1894	886	748	746	988	1082	1115	865	897	777	931	716
		med	1850	782	827	763	700	827	954	636	700	763	890	763
		lat	1937	990	668	729	1275	1336	1275	1093	1093	790	972	668
P 60/w	209	1628	1736	894	543	686	987	1291	986	1052	1326	716	746	613
		med	1774	749	531	332	796	1127	862	995	1127	531	729	464
		lat	1698	1039	554	1039	1178	1455	1109	1109	1524	901	762	762
P120/m	445	1940	1706	881	586	688	823	1213	1315	1064	1036	956	580	544
		med	1774	935	597	729	928	1061	1194	1194	995	1194	729	729
		lat	1638	826	575	646	718	1365	1436	934	1077	718	431	359
P120/m	450	2010	1731	851	618	561	930	1047	1344	1027	822	686	854	618
		med	1830	714	514	257	707	1157	1029	900	707	579	771	514
		lat	1632	988	721	865	1153	937	1658	1153	937	793	937	721
P120/m	465	1914	1634	771	610	682	739	983	1300	625	840	833	517	581
		med	1632	636	573	573	687	1031	802	458	744	515	458	515
		lat	1636	906	647	791	791	935	1798	791	935	1151	575	647
P120/w	260	1746	1629	1003	619	842	950	1043	1425	1072	972	1202	943	958
		med	1622	905	519	749	1037	864	980	922	864	1325	807	980
		lat	1636	1100	719	935	863	1222	1870	1222	1079	1079	1079	935
P120/w	260	1844	1855	749	860	535	1067	903	801	974	702	756	564	325
		med	2005	710	821	587	821	1115	704	704	645	821	645	235
		lat	1704	787	898	483	1312	690	898	1243	759	690	483	414
P120/w	270	1845	1624	1055	410	757	1335	1775	1438	1113	709	1129	1139	737
		med	1684	905	444	610	1165	1443	1221	721	666	1054	999	721
		lat	1564	1204	376	903	1504	2106	1655	1504	752	1204	1279	752

Tier	KG	HG	Pos	LV0	LV1	LV2	LV3	LV4	LV5	LV6	LV7	LV8	LV9	LV10
P120A/m	445	1940		870	598	741	922	1241	1131	863	948	1010	620	629
			(1)	814	536	536	1120	1023	1072	585	974	877	585	828
			(2)	879	534	534	874	1069	1166	1166	972	1166	777	534
			(3)	769	430	807	753	1076	753	753	753	1022	646	699
			(4)	909	753	753	915	1184	1345	699	699	1237	915	592
			(5)	891	637	690	849	1433	1220	955	1273	1008	478	371
			(6)	959	696	1125	1018	1661	1232	1018	1018	750	321	750
P120A/m	450	2010		873	754	620	904	1103	1106	878	981	836	837	707
			(1)	857	648	741	926	1065	973	787	973	1019	741	695
			(2)	914	673	385	817	1154	1298	1346	1106	721	962	673
			(3)	740	628	580	773	1015	1112	677	580	532	822	677
			(4)	845	961	657	961	961	910	708	910	809	809	759
			(5)	987	823	933	1097	1207	1372	1262	1042	658	713	768
			(6)	893	789	425	850	1214	972	486	1275	1275	972	668
P120A/m	465	1914		850	703	743	790	956	1353	827	830	806	823	668
			(1)	783	502	753	653	1205	1104	602	552	1054	803	602
			(2)	812	716	716	716	895	1492	537	955	716	477	895
			(3)	863	833	952	655	952	1369	893	714	476	1071	714
			(4)	932	786	665	1028	726	1391	1270	1089	665	1149	544
			(5)	934	803	688	745	803	1662	1032	1146	1032	860	573
			(6)	777	577	682	945	1155	1102	630	525	892	577	682
P120A/w	260	1746		966	583	843	1016	1016	1260	1084	1099	1037	928	797
			(1)	928	659	879	989	1044	1318	1154	879	879	769	714
			(2)	1011	423	1058	953	953	1058	1429	1217	1270	847	900
			(3)	945	581	630	1405	727	1259	1114	1017	920	1114	678
			(4)	939	779	681	827	1265	1168	973	1119	779	730	1071
			(5)	938	494	741	741	1037	1234	988	1234	1136	1037	741
			(6)	1037	564	1071	1183	1071	1521	845	1127	1240	1071	676
P120A/w	260	1844		817	717	842	1130	1132	941	805	774	736	574	517
			(1)	746	581	894	760	760	1117	849	805	536	536	626
			(2)	753	664	443	1107	1417	974	708	620	487	620	487
			(3)	818	801	623	1067	1067	801	801	934	890	578	623
			(4)	882	747	1074	1214	1074	980	700	980	840	747	467
			(5)	826	773	966	1208	1208	773	821	725	821	435	531
			(6)	875	738	1054	1423	1265	1002	949	580	843	527	369
P120A/w	270	1845		975	626	753	1035	1400	1415	1045	1013	1113	752	598
			(1)	949	619	774	877	1290	1083	877	1135	1290	877	671
			(2)	999	760	814	597	1465	1465	760	1248	1248	1031	597
			(3)	859	661	495	771	936	1046	1046	1156	1211	716	551
			(4)	1027	428	749	1444	1444	1818	1230	802	1069	642	642
			(5)	1193	685	1027	1313	2112	1598	1370	856	1256	970	742
			(6)	824	604	659	1208	1153	1482	988	878	604	275	384

Bei jedem Tier stehen in der ersten Zeile unter LV die Durschnittswerte aus 6 automatischen Messungen. Unter Spalte Pos ist die Position des Meßstreifens für die Einzelmessungen eingetragen: (1) liegt am weitesten medial, (6) am weitesten lateral.
Die Positionen (2) bzw. (5) entsprechen den Positionen med bzw. lat der manuellen Messungen für P120 auf der vorigen Seite.

Literatur

ABY F.S. (1899)
Observations on the Blood Capillaries in the Cerebellar Cortex of Normal Young Adult Domestic Cats.
J. Comp. Neurol. 9: 26-33

ADLARD B.P.F., DOBBING J. (1971a)
Vulnerability of Developing Brain. III. Development of 4 Enzymes in the Brains of Normal and Undernourished Rats.
Brain Res. 28: 97-107

ADLARD B.P.F., DOBBING J. (1971b)
Phosphofructokinase and Fumarate Hydratase in Developing Rat Brain.
J. Neurochem. 18: 1299-1303

ADLARD B.P.F., DOBBING J., SMART J.L. (1973)
An Alternative Animal Model for the Full-Term-Small-for-Dates Human Baby.
Biol. Neonate 23: 95-108

AGHAJANIAN G.K., BLOOM F.E. (1967)
The Formation of Synaptic Junctions in Developing Rat Brain- A Quantitative Electron Microscopic Study.
Brain Res. 6: 716-727

AKERS R.M., KILLACKEY H.P. (1978)
Organization of Corticocortical Connections in the Parietal Cortex of the Rat.
J. Comp. Neurol. 181: 513-538

ALTMAN J., DAS G.D. (1966)
Autoradiographic and Histological Studies of Postnatal Neurogenesis.
J. Comp. Neurol. 126: 337-389

ANGEVINE J.B., SIDMAN R.L. (1961)
Autoradiographic Study of Cell Migrations during Histogenesis of Cerebral Cortex in the Mouse.
Nature 192: 766-768

ARMSTRONG-JAMES M., JOHNSON R. (1970)
Quantitative Studies of Postnatal Changes in Synapses in Rat Superficial Motor Cerebral Cortex.
Zeitschr. Zellforsch. 110: 559-568

AXELRAD H. (1974)
Postnatal Evolution of Functional Activity in Rat Cerebral Cortex.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, Vol. 2,pp. 363-370, Univ. Karlova, Prag

BÄR TH. (1977)
Wirkung chronischer Hypoxie auf die postnatale Synaptogenese im Ocippital-Cortex der Ratte.
Verhandl. Anat. Gesellsch. 71: 915-924

BÄR TH. (1978)
Morphometric Evaluation of Capillaries in Different Laminae of Rat Cerebral

Cortex by Automatic Image Analysis: Changes during Development and Aging.
Adv. Neurol. 20: 1-9

BÄR TH. (1980)
The Vascular System of the Cerebral Cortex
Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol. 59

BÄR TH., EINS S., NICKSCH E. (1975a)
Morphometrische Untersuchungen an Hirnkapillaren von Ratten nach chronischem Sauerstoffmangel.
Verhandl. Anat. Ges. 69: 131-138

BÄR TH., WOLFF J.R. (1972a)
The Formation of Capillary Basement Membranes during Internal Vascularization of the Rat's Cerebral Cortex.
Zeitschr. Zellforsch. 133: 231-248

BÄR TH., WOLFF J.R. (1972b)
Seamless Endothelia in Brain- Capillaries during Development of the Rat's Cerebral Cortex.
Brain Res. 41: 17-24

BÄR TH., WOLFF J.R. (1973a)
Quantitative Beziehungen der Verzweigungsdichte und Länge von Kapillaren im Neocortex der Ratte während der postnatalen Entwicklung.
Zeitschr. Anat. Entwicklungsgesch. 141: 207-221

BÄR TH., WOLFF J.R. (1973b)
On the Vascularization of the Rat's Cerebral Cortex.
Bibl. Anat. 11: 515-519

BÄR TH., WOLFF J.R. (1976)
Development and Adult Variations of the Wall of Brain Capillaries in the Neocortex of Rat and Cat.
in: CERVOS-NAVARRO J. et al. (eds.), The Cerebral Vessel Wall, Raven Press, New York

BÄR TH., WOLFF J.R., HUNZIKER O. (1975b)
Effects of Different Hemodynamic Conditions on Brain Capillaries: Alveolar Hypoxia, Hypovolemic Hypotension, and Ouabain Edema.
in: PENZHOLD H., BROCK M., HAMER J., KLINGER M., SPOERRI O. (eds.), Brain Hypoxia- Pain, Adv. Neurosurg. 3; pp. 10-19, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg- New York

BAUMANN N. (1978)
Biosynthesis and Deposition of Myelin Lipids.
in: NEUHOFF V.v. (ed.), Proc. Europ. Soc. Neurochem., pp. 48-63, Verlag Chemie, Weinheim- New York

BEAUDET A., DESCARRIES L. (1976)
Quantitative Data on Serotonin Nerve Terminals in Adult Rat Neocortex.
Brain Res. 111: 301-309

BENNET M.J., TIMPERLEY W.R., TAYLOR C.B., HILL A.S. (1977)
The Development of Glycolytic and Pentose Phosphat Shunt Enzymes in Human Brain.
Biol. Neonate 31: 173-180

BERRY M., ROGERS A.W. (1965)
The Migration of Neuroblasts in the Developing Cerebral Cortex.
J. Anat. 99: 691-709

BIESOLD D., LEONHARD B.E. (1968)
Some Properties of Hexokinase in the Developing Rat Brain.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, pp. 259-268, Univ. Karlova, Prag

BLINKOV S.M., GLEZER J. (1968)
Das Zentralnervensystem in Zahlen und Tabellen.
VEB G. Fischer-Verlag, Jena

BOOTH R.F.G., PATEL T.B., CLARK J.B. (1980)
The Development of Enzymes of Energy Metabolism in the Brain of a Precocial (Guinea Pig) and Non-precocial (Rat) Species.
J. Neurochem. 34: 17-25

BOULDER COMMITTEE (1970)
Embryonic Vertebrate Central Nervous System: Revised Terminology.
Anat. Rec. 166: 257-262

BRODMANN K. (1909)
Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde.
Leipzig

BROOKS C.M. (1933)
Studies on the Cerebral Cortex. II. Localized Representation of Hopping and Placing Reactions in the Rat.
Amer. J. Physiol. 105: 162-171

BURIAN W.G. (1970)
Der Einfluß chronischen Sauerstoffmangels auf die Kapillardichte in der Großhirnrinde erwachsener Ratten.
Inaugural Dissert. Med. Fak. München

BUSCHIAZZO P.M., TERRELL E.B., REGEN D.M. (1970)
Sugar Transport across the Blood-Brain-Barrier.
Amer. J. Physiol. 219: 1505-1513

CALEY D.W., MAXWELL D.S. (1968)
An Electron Microscopic Study of Neurons during Postnatal Development of the Rat Cerebral Cortex.
J. Comp. Neurol. 133: 17-44

CALEY D.W., MAXWELL D.S. (1970)
Development of the Blood Vessels and Extracellular Spaces during Postnatal Maturation of the Rat Cerebral Cortex.
J. Comp. Neurol. 138: 31-47

CAMPBELL A.C.P. (1939)
Variation in Vascularity and Oxidase Content in Different Regions of the Brain of the Cat.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 41: 223-242

CAMPBELL B.A., LYTLE L.D., FIBIGER H.C. (1969)
Ontogeny of Adrenergic Arousal and Cholinergic Inhibitory Mechanisms in the Rat.

Science 166: 635-637

CHRONWALL B., WOLFF J.R. (1980)
Prenatal and Postnatal Development of GABA-Accumulating Cells in the Occipital Neocortex of Rat.
J. Comp. Neurol. 190: 187-208

CONRADI N.G. (1980)
The Internal Vascularization of the Brain in Normal and Protein-Deprived Rats.
Inaugural-Dissertat., Univ. of Göteborg, Sweden

CONRADI N.G., EINS S., WOLFF J.R. (1979)
Postnatal Vascular Growth in the Neocortex of Normal and Protein-Deprived Rats.
Acta Neuropathol. 47: 123-130

COYLE J.T., MOLLIVER M.E. (1977)
Major Innervation of Newborn Rat Cortex by Monoaminergic Neurons.
Science 196: 444-447

CRAIGIE E.H. (1920)
On the Relative Vascularity of Various Parts of the Central Nervous System of the Albino Rat.
J. Comp. Neurol. 31: 429-464

CRAIGIE E.H. (1921)
The Vascularity of the Cerebral Cortex of the Albino Rat.
J. Comp. Neurol. 33: 193-212

CRAIGIE E.H. (1924)
Changes in the Vascularity in the Brain Stem and Cerebellum of the Albino Rat between Birth and Maturity.
J. Comp. Neurol. 38: 27-48

CRAIGIE E.H. (1925)
Postnatal Changes in Vascularity in the Cerebral Cortex of the Male Albino Rat.
J. Comp. Neurol. 39: 301-324

CRAIGIE E.H. (1938)
The Comparative Anatomy and Embryology of the Capillary Bed of the Central Nervous System.
Proc. Assn. Res. Nerv. Ment. Dis. 18: 3-28

CRAIGIE E.H. (1945)
The Architecture of the Cerebral Capillary Bed.
Biol. Rev. 20: 133-146

CRAIGIE E.H. (1955)
Vascular Patterns of the Developing Nervous System.
in: WAELSCH H., Biochemistry of the Developing Nervous System, pp. 28-51
Acad. Press, New York

CREUTZFELD O.D. (1983)
Cortex Cerebri. Leistung, strukturelle und funktionelle Organisation der Hirnrinde.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo

DAHL D.R., SAMSON F.E. (1959)
Metabolism of Rat Brain Mitochondria during Postnatal Development.
Amer. J. Physiol. 196: 470-472

DAVISON A.N., DOBBING J. (1968)
The Developing Brain.
in: Applied Neurochemistry,pp. 253-286, Blackwell, Oxford

DE VELLIS J., SCHJEIDE O.A., CLEMENTE C.D. (1967)
Protein Synthesis and Enzymic Patterns in the Developing Brain Following Head X-Irradiation of Newborn Rats.
J. Neurochem. 14: 499-511

DEZA L., EIDELBERG E. (1967)
Development of Cortical Electrical Activity in the Rat.
Exp. Neurol. 17: 425-438

DIAMOND M.C., KRECH D., ROSENZWEIG M.R. (1964)
The Effects of an Enriched Environment on the Histology of the Rat Cerebral Cortex.
J. Comp. Neurol. 123: 111-120

DIEMER K. (1963)
Eine verbesserte Modellvorstellung zur Sauerstoffversorgung des Gehirns.
Naturwiss. 50: 617-623

DIEMER K. (1965)
Der Einfluß chronischen Sauerstoffmangels auf die Kapillarentwicklung im Gehirn des Säuglings.
Monatsschr. Kinderheilk. 113: 281-283

DIEMER K., HENN R. (1965)
Kapillarvermehrung in der Hirnrinde der Ratte unter chronischem Sauerstoffmangel.
Naturwiss. 52: 135-136

DIEMER K. (1968)
Capillarization and Oxygen Supply of the Brain.
in: LÜBBERS D.W., LUFT U.C., THEWS G., WITZLEB E. (eds.), Oxygen Transport in Blood and Tissue, pp. 118-123, Thieme-Verlag, Stuttgart

DIVAC I. (1975)
Magnocellular Nuclei of the Basal Forebrain Project to Neocortex, Brain Stem and Olfactory Bulb. Review of Some Functional Correlates.
Brain Res. 93: 385-398

DOBBING J. (1972)
Vulnerable Periods of Brain Development.
in: Lipids, Malnutrition and the Developing Brain., CIBA Foundation Symposium, pp. 9-29, Elsevier Publ.Comp., Amsterdam

DOOBING J., SANDS J. (1971)
Vulnerability of Developing Brain. IX. The Effect of Nutritional Growth Retardation on the Timing of the Brain Growth Spurt.
Biol. Neonate 19: 363-378

DONALDSON H.H., HATAI S. (1931)

On the Weight of the Parts of the Brain and the Percentage of Water in them According to Brain Weight and to Age in Albino and in Wild Norway Rats.
J. Comp. Neurol. 53: 263-307

DUNNING H.S. WOLFF H.G. (1937)
The Relative Vascularity of Various Parts of the Central and Peripheral Nervous System of the Cat and Its Relation to Function.
J. Comp. Neurol. 67: 433-450

DURET (1874)
zitiert nach PFEIFER 1928

DUVERNOY H.M., DELON S., VANNSON J.L. (1981)
Cortical Blood Vessels of the Human Brain.
Brain Res. Bull. 7: 519-579

DYSON S.E., JONES D.G., KENDRICK W.L. (1976)
Some Observations on the Ultrastructure of Developing Rat Cerebral Capillaries.
Cell Tiss. Res. 173: 529-542

EAYRS J.T. (1954)
The Vascularity of the Cerebral Cortex in Normal and Cretinous Rats.
J. Anat. 88: 164-173

EAYRS J.T. (1955)
The Cerebral Cortex of Normal and Hypothyroid Rats.
Acta Anat. 25: 160-183

EAYRS J.T., GOODHEAD B. (1959)
Postnatal Development of the Cerebral Cortex in the Rat.
J. Anat. 93: 385-402

EINS S., BAR TH. (1978)
Orientation Distribution of Blood Vessels in Central Nervous Tissue.
in: Sonderbände der praktischen Metallographie, Vol. 8: Quantitative Analysis of Microstructures, pp. 381-388, Riederer-Verlag, Stuttgart

FAZEKAS J.F., ALEXANDER F.A.D., HIMWICH H.E. (1941)
Tolerance of the Newborn to Anoxia.
Amer. J. Physiol. 134: 281-287

FERRER I., MARTINEZ-MATOS J.A. (1981)
Development of Non-Pyramidal Neurons in the Rat Sensorymotor Cortex during the Fetal and Early Postnatal Periods.
J. Hirnforsch. 22: 555-562

FOLKMAN J., MERLER M., ABERNATHY C., WILLIAMS G. (1971)
Isolation of a Tumor Factor Responsible for Angiogenesis.
J. Exp. Med. 33: 275-288

FOX M.W. (1968)
Multidiscipline Studies of the Postnatal Development of the CNS and Behaviour of the Dog.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, pp. 119-130, Univ. Karlova, Prag

FRIEDE R.L. (1959)

Histochemical Investigations on Succinic Dehydrogenase in the Central Nervous System. I. The Postnatal Development of Rat Brain.
J. Neurochem. 4: 101-110

FUXE K. (1965)
Evidence for the Existence of Monoamine Neurons in the Central Nervous System. IV. Distribution of Monoamine Nerve Terminals in the Central Nervous System.
Acta Physiol. Scand. 64, Suppl. 247: 39-85

FUXE K., HAMBERGER B., HÖKFELT T. (1968)
Distribution of Noradrenalin Nerve Terminals in Cortical Areas of the Rat.
Brain Res. 8: 125-131

FUXE K., HÖKFELT T., JOHANSON O., JONSSON G., LIDBRINK P.,LJUNGDAHL A. (1974)
The Origin of Dopamin Nerve Terminals in Limbic and Frontal Cortex. Evidence for Meso-Cortico Dopamine Neurons.
Brain Res. 82: 349-355

GAITONDE M.K., RICHTER D. (1966)
Changes with Age in the Utilization of Glucose Carbon in Liver and Brain.
J. Neurochem. 13: 1309-1318

GOTTLIEB A., KEYDAR I., EPSTEIN H.T. (1977)
Rodent Brain Growth Stages: An Analytical Review.
Biol. Neonate 32: 166-176

GRAMSBERGEN A. (1974)
The Effect of Undernutrition on the Development of EEG in Rats.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, Vol. 2, pp. 181-192, Univ. Karlova, Prag

GREENGARD P., MCILWAIN H. (1955)
Metabolic Responses to Electrical Pulses in Mammalian Cerebral Tissues during Development.
in: WAELSCH H., Biochemistry of the Developing Nervous System, pp. 251-260, Academic Press, New York

GRUNEWALD W. (1969)
Digitale Simulation eines räumlichen Diffusionsmodelles der O2-Versorgung biologischer Gewebe.
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 309: 266-284

GRUNEWALD W. (1973)
Computer Calculation for Tissue Oxygenation and the Meaningfull Presentation of the Results.
Advanc. Exp. Med. Biol. 37B: 783-792

HAFEZ E.S.E. (1970)
Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals.
Lea & Febinger, Philadelphia

HAGEMANN E., SCHMIDT G. (1960)
Ratte und Maus- Versuchstiere in der Forschung
Walter de Gruyter, Berlin

HALL R.D., LINDHOLM E.P. (1974)
Organization of Motor and Somatosensory Neocortex in the Albino Ra.

Brain Res. 66: 23-38

HAMBURGH M., FLEXNER L.B. (1957)
Biochemical and Physiological Differentiation during Morphgenesis. XXI. Effect of Hypothyroidism and Hormone Therapy on Enzyme Activities of the Developing Cerebral Cortex of the Rat.
J. Neurochem. 1: 279-288

HAND P.J. (1982)
Plasticity of the Rat Cortical Barrel System.
in: MORRISON A.R., STRICK P.L. (eds.), Changing Concepts of the Nervous System, pp. 49-68, Academic Press, New York

HARNACK von G.A. (ed.)(1974)
Kinderheilkunde.
3. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York

HATAI S. (1917)
Changes in the Composition of the Entire Body of the Albino Rat during the Life Span.
Amer. J. Anat. 21: 23-37

HAWKINS R.A., BIEBUYEK J.F. (1979)
Ketone Bodies are Selectively Used by Individual Brain Regions.
Science 205: 325-327

HAWKINS R.A., WILLIAMSON D.H., KREBS H.A. (1971)
Ketone-Body Utilization by Adult and Suckling Rat Brain in Vivo.
Biochem. J. 122: 13-18

HERKENHAM M. (1980)
Laminar Organization of Thalamic Projections to the Rat Neocortex.
Science 207: 532-535

HICKS S.P., D'AMATO C.J. (1968)
Cell Migrations to the Isocortex in the Rat.
Anat. Rec. 160: 619-627

HICKS T.P., GUEDES R.C.A., CREUTZFELD O.D. (1981)
Selective Synaptic Antagonism by Atropine and Alpha-Amino-Adipate of Pulvinar and Cortical Afferents to the Suprasylvian Visual Area (CLARE-BISHOP-Area).
Brain Res. 208: 456-462

HÖKFELT T., LJUNGDAHL A., FUXE K., JOHANSSON O. (1974)
Dopamine Nerve Terminals in the Rat Limbic Cortex: Aspects of the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia.
Science 184: 177-179

HORSTMANN E. (1959)
Die Postnatale Entwicklung der Kapillarisierung im Gehirn eines Nesthockers (Ratte) und eines Nestflüchters (Meerschweinchen).
Anat. Anzeiger 106/7 (Ergänzungsh.): 405-410

HORSTMANN E. (1960)
Abstand und Durchmesser der Kapillaren im Zentralnervensystem verschiedener Wirbeltierklassen.
in: TOWER D.B., SCHADE J.P. (eds.), Structure and Function of the Cerebral Cortex, pp. 59-63, Elsevier, Amsterdam

HUERKAMP B., OPITZ E. (1950)
Die Blutgefäße des Augenhintergrundes bei höhenangepaßten Kaninchen.
Pflügers Arch. 252: 129-145

HUNZIKER O., FREY H., SCHULZ U. (1974)
Morphometric Investigations of Capillaries in the Brain Cortex of the Cat.
Brain Res. 65: 1-11

JACKSON C.M. (1913)
Postnatal Growth and Variability of the Body and of the Various Organs in the Albino Rat.
Amer. J. Anat. 15: 1-68

JACOBSON S. (1963)
Sequence of Myelinization in the Brain of the Albino Rat. A. Cerebral Cortex, Thalamus and Related Structures.
J. Comp. Neurol. 121: 5-29

JAMES N.T. (1981)
A Stereological Analysis of Capillaries in Normal and Hypertrophic Muscle.
J. Morphol. 168: 43-49

JENSH R.P., BRENT R.L., BARR M. (1970)
The Litter Effect as a Variable in Teratologic Studies of the Albino Rat.
Amer. J. Anat. 128: 185-192

JILEK L., TROJAN S., TRAVNICKOVA E., FISCHER J., MAKOC Z., VOREL F. STAUDACHEROVA D. (1974)
The Effect of Longlasting Hypoxia on the Brain in Newborn and Adult Animals.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, Vol. 2, pp. 137-156, Univ. Karlova, Prag

KAAS J.H. (1983)
What, if Anything, is SI ? Organization of First Somatosensory Area of Cortex.
Physiol. Rev. 63: 206-231

KARNOVSKY M.J. (1965)
A Formaldehyde-Glutaraldehyde Fixative of High Osmolality for Use in Electron Microscopy.
J. Cell Biol. 27: 137 A

KASAMATSU T., PETTIGREW J.D., ARY M. (1979)
Restauration of Visual Cortical Plasticity by Local Microperfusion of Norepinephrine.
J. Comp. Neurol. 185: 163-182

KILLACKEY H.P., BELFORD G.R. (1979)
The Formation of Afferent Patterns in the Somatosensory Cortex of the Neonatal Rat.
J. Comp. Neurol. 183: 285-304

KISSUN R.D., HILL C.R., GARNER A., PHILLIPS P., KUMAR S., WEISS J.B. (1982)
A Low-Molecular-Weight Angiogenic Factor in Cat Retina.
Brit. J. Ophthalm. 66: 165-170

KLEE C.B., SOKOLOFF L. (1967)

Changes in Hydroxybutyric Dehydrogenase Activitiy during Brain Maturation in the Rat.
J. Biol. Chem. 242: 3880-3883

KOELLIKER A. (1896)
Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Bd. 2: Nervensystem des Menschen und der Thiere.
6. Aufl., W. Engelmann, Leipzig

KOHLE S.J., VANUCCI R.C. (1977)
Glycogen Metabolism in Fetal and Postnatal Rat Brain: Influence of Birth.
J. Neurochem 28: 441-443

KORR H. (1980)
Proliferation of Different Cell Types in the Brain.
Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 61: 1-72

KOSTOVIC I., MOLLIVER M.E. (1974)
A New Interpretation of the Laminar Development of Cerebral Cortex: Synaptogenesis in Different Layers of Neopallium in the Human Fetus.
Anat. Rec. 178: 395

KOSTVIC I., MOLLIVER M.E., VAN DER LOOS H. (1973)
The Laminar Distribution of Synapses in Neocortex of Fetal Dog.
Anat. Rec. 175: 362

KRAMER I., LIERSE W. (1967)
Die postnatale Entwicklung der Kapillarisation im Gehirn der Maus (Mus musculus).
Acta Anat. 66: 446-459

KRECEK J., NOVAKOVA V., PANEK M., SALATOVA J., STERC J., ZICHA J. (1974)
Critical Periods of Development and the Regulation of Salt Intake.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, Vol. 2, pp. 249-258, Univ. Karlova, Prag

KRETSCHMANN H.J., TAFESSE U., HERRMANN A. (1982)
Different Volume Changes of Cerebral Cortex and White Matter during Histological Preparation.
Microsc. Acta 86: 13-24

KRETSCHMER A., SCHWARTZE P. (1974)
The Dependency of Sensomotor Reactions on Sleep-Waking Behavoiur in Postnatal Growing Rats.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, Vol. 2, pp. 327-335, Univ. Karlova, Prag

KRIEG W.J.S. (1946a)
Connections of the Cerebral Cortex. I. The Albino Rat. A. Topography of the Cortical Areas.
J. Comp. Neurol. 84: 221-275

KRIEG W.J.S. (1946b)
Connections of the Cerebral Cortex. I. The Albino Rat. B. Structure of the Cortical Areas.
J. Comp. Neurol. 84: 277-323

KRISTT D.A. (1979)

Development of Neocortical Circuitry: Quantitative Ultrastructural Analysis of Putative Monoaminergic Synapses.
Brain Res. 178: 69-88

KRISTT D.A., MOLLIVER M.E. (1978)
Synapses in Newborn Rat Cerebral Cortex: A Quantitative Ultrastructural Study.
Brain Res. 108: 180-186

KROGH A. (1919)
The Number and Distribution of Capillaries in Muscles with Calculations of the Oxygen Pressure Head Necessary for Supplying the Tissue.
J. Physiol. 52: 409-415

KUHLMANN R.E., LOWRY O.H. (1956)
Quantitative Histochemical Changes during the Development of the Rat Cerebral Cortex.
J. Neurochem. 1: 173-180

LAND J.M., BOOTH R.F.G., BERGER R., CLARK J.B. (1977)
Development of Mitochondrial Energy Metabolism in Rat Brain.
Biochem. J. 164: 339-348

LAUDER J.M., KREBS H. (1978)
Serotonin as a Differentiation Signal in Early Neurogenesis.
Developm. Neurosci. 1: 15-30

LAZORTHES G., ESPANO J., LAZORTHES Y., ZADEH J.O. (1968)
The Vascular Architecture of the Cortex and the Cortical Blood Flow.
Progr. Brain Res. 30: 27-32

LEHMANN J., NAGY J.I., ASMADJA S., FIBIGER H.C. (1980)
The Nucleus Basalis Magnocellularis: The Origin of Cholinergic Projection to the Neocortex of the Rat.
Neurosci. 5: 1161-1174

LEVITT P., MOORE R.Y. (1978)
Noradrenalin Neuron Innervation of the Neocortex in the Rat.
Brain Res. 139: 219-231

LEVITT P., MOORE R.Y. (1979)
Development of the Noradrenergic Innervation of Neocortex.
Brain Res. 162: 243-260

LEWIS O.J. (1957)
The Form and Development of the Blood Vessels of the Mammalian Cerebral Cortex.
J. Anat. (London) 91: 40-46

LEWIS P.D., PATEL A.J., BENDEK G., BALAZS R. (1974)
Effects of Reserpine on Cell Proliferation in the Developing Rat Brain: A Quantitative Histological Study.
Brain Res. 129: 299-308

LIERSE W. (1963a)
Über die Beeeinflussung der Hirnangioarchitektur durch die Morphogenese
Acta Anat. 53: 1-54

LIERSE W. (1963b)
Die Kapillardichte im Wirbeltiergehirn.
Acta Anat. 54: 1-31

LILLIE R.S. (1918)
zitiert nach CRAIGIE (1920)

LORENTE DE NO R. (1933)
Studies on the Structure of the Cerebral Cortex.
J. Psychol. Neurol. 45: 381-438

LORENTE DE NO R. (1949)
Cerebral Cortex: Architecture, Intracortical Connections, Motor Projections.
in: FULTON, Physiology of the Nervous System, pp. 288-312, 3rd ed., Oxford Univ. Press, New York

LUND R.D., MUSTARI M.J. (1977)
Development of the Geniculocortical Pathway in Rats.
J. Comp. Neurol. 173: 289-306

MAEDA T., TOHYAMA M., SHIMIZU N. (1974)
Modification of Postnatal Development of Neocortex in Rat Brain with Experimental Deprivation of Locus Caeruleus.
Brain Res. 70: 515-520

MARES P., FISCHER J., ROKYTA R. MARES J., FILIP J., MALIK V. (1974)
Development of Bioelectrical Potentials in the Sensorimotor Area of the Rat and Laminar Analysis of Cortical Somatosensory Responses.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, pp. 371-376. Univ. Karlova, Prag

MARIN-PADILLA M. (1970)
Prenatal and Postnatal Ontogenesis of the Human Motorcortex: A GOLGI-Study.
I. The Sequential Development of the Cortical Layers.
Brain Res. 23: 167-183

MARIN-PADILLA M. (1971)
Early Prenatal Ontogenesis of the Cerebral Cortex (Neocortex) of the Cat (Felis Domestica): A GOLGI-Study.
I. The Primordial Neocortical Organization.
Zeitzschr. Anat. Entwickl.Gesch. 134: 117-145

MARIN-PADILLA M. (1972)
Prenatal Ontogenetic History of the Principal Neurons of the Neocortex of the Cat (Felis Domestica): A GOLGI-Study.
II. Developmental Differences and their Significancies.
Zeitschr. Anat. Entwickl.Gesch. 136: 125-142

MARIN-PADILLA M. (1978)
Dual Origin of the Mammalian Neocortex and Evolution of the Cortical Plate.
Anat. Embryol. 152: 109-126

MATO M., OOKAWARA S. (1982)
Ultrastructural Observations on the Tips of Growing Vascular Cords in the Rat Cerebral Cortex.
Experientia 38: 499-500

MCKHANN G.M., LEVY R., HO W. (1965)

Biosynthesis of Sulfatides in Rat Brain.
Federat. Proc. 24: 361

MEESSEN H., STOCHDORPH O. (1952)
Gehirnbefunde bei Morbus Coeruleus.
Proc. 1. Intern. Congr. Neuropath. 3: 469-477

MERCKER H., OPITZ E. (1949)
Die Gefäße der Pia Mater höhenangepaßter Kaninchen.
Pflügers Arch. 251: 117-122

MERCKER H., SCHNEIDER M. (1949)
Über die Capillarveränderungen des Gehirns bei Höhenanpassung.
Pflügers Arch. 251: 49-55

MEREI F.T., TRIXLER M., GALLYAS F., GOSZTONYI G. (1969)
Brain Capillaries in the Rat.
in: LISSAK K. (ed.), Recent Development of Neurobiology in Hungary, Vol. II, pp. 153-181, Akademiai Kiado, Budapest

MIDDLETON B. (1973)
The Acetoacetyl-Coenzym A Thiolases of Rat Brain and Their Relative Activities during Postnatal Development.
Biochem. J. 132: 731-737

MILLICHAP J.G., BALTER M., HERNANDEZ P. (1958)
Development of Susceptibility to Seizures in Young Animals. III. Brain Water, Electrolyte and Acid-Base Metabolism.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99: 6-11

MOLLIVER M.E., KRISTT D.A. (1975)
The Fine Structural Demonstration of Monoaminergic Synapses in Immature Rat Neocortex.
Neurosci. Lett. 1: 305-310

MOLLIVER M.E., VAN DER LOOS H. (1970)
The Ontogenesis of Cortical Circuitry: The Spatial Distribution of Synapses in Somesthetic Cortex of Newborn Dog.
Ergebn. Anat. Entw. Gesch. 42: 7-53

MOORE T.J., LIONE A.P., REGEN D.M., TARPLEY H.L., RAINES P.L. (1971)
Brain Glucose Metabolism in the Newborn Rat.
Amer. J. Physiol. 221: 1746-1753

MOUREK J., PRUZKOVA V., TROJANOVA M., LOUTOCKA N. (1968)
The Oxidative Metabolism in the Nervous Tissue during the Ontogeny in the Rat.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, pp. 235-243, Univ. Karlova, Prag

MYSLIVECEK J., CHALOUPKA Z., HASSMANOVA J., ROKYTA R., SEMIGINOVSKY B., SOBOTKA P., SPRINGER V., VOZEH F., ZAHLAVA J. (1968)
Continued Investigations on the Brain Development with Different Nutrition Levels.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, pp. 401-411, Univ. Karlova, Prag

NOELL W., SCHNEIDER M. (1942)
Über die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Gehirns im akuten Sauerstoffmangel.
Pfügers Arch. 246: 181-249

OPITZ E. (1948)
Über die Sauerstoffversorgung des Zentralnervensystems.
Naturwiss. 35: 80-88

OPITZ E. (1952)
Hypertrophie der Retinagefäße während chronischer Hypoxie beim Kaninchen.
Pflügers Arch. 254: 549-556

OPITZ E., PALME F. (1944)
Darstellung der Höhenanpassung im Gebirge durch Sauerstoffmangel.
Pflügers Arch. 248: 298-375

OTTO K.B., LIERSE W. (1970)
Die Kapillarisierung verschiedener Teile des menschlichen Gehirns in der Fetalperiode und in den ersten Lebensjahren.
Acta Anat. 77: 25-36

PAGE M.A., KREBS H.A., WILLIAMSON D.H. (1971)
Activities of Enzymes of Ketone-Body Utilization in Brain and Other Tissues of Suckling Rats.
Biochem. J. 121: 49-53

PARENT A., DESCARRIES L., BEAUDET A. (1981)
Organization of Ascending Serotonin Systems in the Adult Brain.
Neurosci. 6: 115-138

PATEL M.S., JOHNSON C.A., RAJAN R., OWEN O.E. (1975)
The Metabolism of Ketone Bodies in Developing Human Brain: Development of Ketone-Body Utilizing Enzymes and Ketone Bodies as Precursors for Lipid Synthesis.
J. Neurochem. 25: 905-908

PAWLICK G., RACKL A., BING R.J. (1981)
Quantitative Capillary Topography and Blood Flow in the Cerebral Cortex of Cats: An in Vivo Microscopic Study.
Brain Res. 208: 35-58

PEIL J. (1978)
Das logistische Wachstumsgesetz und seine Erweiterungen.
Gegenbaurs Morph. Jahrb. 124: 524-545

PEIL J. (1981)
Biomathematische Modellierung und mathematische Aufbereitung von Meßergebnissen biologisch-experimenteller Untersuchungen.
Wiss. Zeitschr. Univ. Halle XXX M.H.5: 59-74

PEIL J., BLUME R., SCHMERLING S. (1977)
Biostatistische und biomathematische Auswertung morphometrischer Daten, dargestellt am Beispiel des Zusammenhangs zwischen Axondurchmesser und Markscheidendicke. I. Erste Datenauswertungsstufe: Empirische Regressionen.
Gegenbaurs Morph. Jahrb. 123: 193-207

PEIL J., SCHMERLING S. (1980a)
Empirische Regressionen als ein Verfahren zur "parameterfreien" Aufbereitung und Auswertung morphometrischer Daten für funktional-stochastische Beziehungen zwischen Systemgrößen.
Gegenbaurs Morph. Jahrb. 126: 221-227

PEIL J., SCHMERLING S. (1980b)
Biomathematical Description of Relationships between Morphological Quantities by Empirical Regression Procedures.
Mikrokopie (Wien) 37 (Suppl.): 466-472

PETREN T. (1938)
Untersuchungen über die relative Kapillarlänge der motorischen Hirnrinde in normalem Zustande und nach Muskeltraining.
Anat. Anzeiger 85 (Erg.Heft): 169-172

PETREN T. (1939)
Einige Ergebnisse quantitativer Untersuchungen über die Kapillaren des Zentralen Nervensystems beim Meerschweinchen.
Verhandl. Anat. Gesellsch. 46: 326-331

PFEIFER R.A. (1928)
Die Angioarchitektonik der Großhirnrinde.
Springer-Verlag, Berlin

PFEIFER R.A. (1930)
Grundlegende Untersuchungen für die Angioarchitektonik des menschlichen Gehirns.
Springer-Verlag, Berlin

PLAUT S.M. (1974)
Interaction of Social and Nutritional Influences on Survival, Growth, and Brain Biochemistry in the Rat.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, Vol. 2,pp. 193-200, Univ. Karlova, Prag

PRUZKOVA V., MOUREK J. (1968)
Use of Metabolic Inhibitors for Investigation of Brain Metabolism in Young Rats.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, pp. 292-298, Univ. Karlova, Prag

PURPURA D.P., SHOFER R.J., HOUSEPIAN E.M., NOBACK C.R. (1964)
Comparative Ontogenesis of Structure-Function Relation in Cerebral and Cerebellar Cortex.
in: PURPURA D., SCHADE J.P. (eds.), Growth and Maturation of the Brain, pp. 187-221, Progr. in Brain Res. 4

RAEDLER E., RAEDLER A. (1978)
Autoradiographic Study of Early Neurogenesis in Rat Neocortex.
Anat. Embryol. 154: 267-284

RAEDLER E., RAEDLER A., FELDHAUS S. (1980)
Dynamical Aspects of Neocortical Histogenesis in the Rat.
Anat. Ambryol. 158: 253-269

RAEDLER A., SIEVERS J. (1975)
The Development of the Visual System of the Albino Rat.

Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 50: 3-88

RAICHLE M.E., HARTMANN B.K., EICHLING J.O., SHARPE L.G. (1975)
Central Noradrenergic Regulation of Cerebral Blood Flow and Vascular Permeability.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72: 3726-3730

RAKIC P. (1972)
Mode of Cell Migration to the Superficial Layers of Fetal Monkey Neocortex.
J. Comp. Neurol. 145: 61-84

RAKIC P. (1974)
Neurons in Rhesus Monkey Visual Cortex: Systematic Relation between Time of Origin and Eventual Disposition.
Science 183: 425-427

RAMON Y CAJAL S. (1906)
Studien über die Hirnrinde des Menschen: H. 5 Vergleichende Strukturbeschreibung und Histogenesis der Hirnrinde.
J.A. Barth, Leipzig

RAPPELSBERGER P. (1981)
über den Beitrag der kortikalen Schichten zur Generierung der Feldpotentiale (EEG) in der Sehrinde des Kaninchens.
Springer, Wien- New York

RAVENS J.R. (1974)
Anastomoses in the Vascular Bed of the Human Cerebrum.
in: Cervos-Navarro J. (ed.), Pathology of Cerebral Microcirculation,pp. 26-38
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin

REINIS S. (1961)
Changes in the Relative Vascularity of Various Parts of the Central Nervous System after the Elimination of the Cortex.
Acta Anat. 46: 73-80

RICHARDSON K.C., JARETT L., FINKE E.H. (1960)
Embedding in Epoxy Resins for Ultrathin Sectioning in Electron Microscopy.
Stain Technol. 35: 313-323

RICKMANN M., CHRONWALL B.M., WOLFF J.R. (1977)
On the Development of Nonpyramidal Neurons and Axons outside the Cortical Plate: The Early Marginal Zone as a Pallial Anlage.
Anat. Embryol. 151: 285-307

ROKYTA R., MARES P., SOBOTKA P. (1974)
Influencing of Thalamocortical Responses during Ontogeny.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, pp. 377-383, Univ. Karlova, Prag

ROSE G.H. (1968)
The Comparative Ontogenesis of Visually Evoked Potentials in Rat and Cat.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, pp. 347-358, Univ. Karlova, Prag

ROWAN R.A., MAXWELL D.S. (1981)
Patterns of Vascular Sprouting in the Postnatal Development of the Cerebral Cortex of the Rat.

Amer. J. Anat. 160: 247-255

RYUGO D.K., RYUGO R., KILLAKEY H.P. (1975)
Changes in Pyramidal Cell Spine Density Consequent to Vibrissae Removal in the Newborn Rat.
Brain Res. 96: 82-87

SACHS L. (1978)
Angewandte Statistik.
5. Aufl., Springer, Berlin- Heidelberg- New York

SARA V.R., HALL K., WETTERBERG L. (1981)
Fetal Brain Growth: A Proposed Modell for Regulation by Embryonic Somatomedin.
in: RITZEN M. et al. (eds.), The Biology of Normal Human Growth, pp. 241-252, Raven Press, New York

SCHADE J.P., BACKER VAN H., COLON E. (1964)
Quantitative Analysis of Neuronal Parameters in the Maturing Cerebral Cortex.
in: PURPURA D., SCHADE J.P. (eds.), Growth and Maturation of the Brain, pp. 150-175, Progr. in Brain Res. 4

SCHARF J.H. (1970)
Funktionsformen der Morphokinese.
Nova Acta Leopold. N.F. 35, Nr. 194: 239-288

SCHARRER E. (1939)
The Functional Significance of the Capillary Bed in the Brain of the Opossum.
Anat. Rec. 75: 319-340

SCHIERHORN H. (1978a)
Die postnatale Entwicklung der Lamina V- Pyramidenzellen im sensomotorischen Cortex der Albinoratte. 1. Einleitung und qualitative Untersuchung von Golgipräparaten.
Gegenbaurs Morph. Jahrb. 124: 1-23

SCHIERHORN H. (1978b)
Die postnatale Entwicklung der Lamina V-Pyramidenzellen im sensomotorischen Cortex der Albinoratte. 2. Quantitative Untersuchung von Golgipräparaten.
Gegenbaurs Morph. Jahrb. 124: 24-42

SCHLUMPF M., SHOEMAKER W.J., BLOOM F.E. (1980)
Innervation of Embryonic Rat Cerebral Cortex by Catecholamin Containing Fibers.
J. Comp. Neurol. 192: 361-377

SCHMERLING S., PEIL J. (1977)
Zur Schätzung der Regressionen aus Beobachtungswerten stetiger Zufallsgrößen.
Biometr. J. 19: 291-301

SCHMERLING S., PEIL J. (1980)
Empirical Regression as a Conditional Expected Value of a Special Distribution-Mixture for a Modelfree Quantitative Recording of Stochastical Relations.
Biometr. J. 22: 487-495

SCHöBL J. (1878)
über eine eigenthümliche Schleifenbildung der Blutgefäße im Gehirn und

Rückenmark der Saurier.
Arch. f. Mikr. Anat. 15: 60-63

SCHULZE B., NOWAK B., MAURER W. (1974)
Autoradiographic Study of the Proliferation of Ganglionic Cells during the Embryonic Development of the Rat Brain.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain. Vol.2, pp. 467-475. Univ. Karlova, Praha

SCOTT J.P. (1962)
Critical Periods in Behavioral Development.
Science 138: 949-958

SHERWOOD N.M., TIMIRAS P.S. (1970)
A Stereotaxic Atlas of the Developing Rat Brain.
Univ. of California Press, Berkeley- Los Angeles- London

SIMANOVSKI'I L.N., NIKIFOROV A.A., BRESLER V.M. (1975)
(The State of the Vascular Net and the Hematoencephalic Barrier in the Cerebral Cortex of Rats during Hypoxic Training. (Russ.))
Fiziol. ZH SSSR 61: 1373-1380

SMART J.L., DOBBING J. (1971)
Vulnerability of Developing Brain. II. Effects of Early Nutritional Deprivation on Reflex Ontogeny and Development of Behaviour in the Rat.
Brain Res. 28: 85-95

SMITH C.G. (1934)
The Volume of the Neocortex of the Albino Rat and the Changes it Undergoes with Age after Birth.
J. Comp. Neurol. 60: 319-347

SNELL K., WALKER D.G. (1973)
Glucose Metabolism in the Newborn Rat.
Biochem. J. 132: 739-752

SOBOTKA P., SEMIGINOVSKY B., SPRINGER V. (1968)
Correlations of Some Biochemical and Electrical Properties in the Developing Brain.
in: JILEK L., TROJAN S. (eds.), Ontogenesis of the Brain, pp. 299-302, Univ. Karlova, Prag

SOBRIAN S.K. (1977)
Prenatal Morphine Administration Alters Behavioral Development in the Rat.
Pharmacol. Biochem. Behav. 7: 285-288

SOMOGYI P., COWEY A. (1981)
Combined Golgi and Electron Microscopic Study on the Synapses Formed by Double Bouquet Cells in the Visual Cortex of the Cat and Monkey.
J. Comp. Neurol. 195: 547-566

SOMOGYI P., COWEY A., HALASZ N., FREUND T.F. (1981)
Vertcal Organization of Neurones Accumulating 3H-GABA in Visual Cortex of Rhesus Monkey.
Nature 294: 761-763

STEFANOWSKA M. (1898)
Evolution des cellules nerveuses corticales chez la souris apres la

naissance.
Trav. Lab. Physiol. Inst. Solvay 2: 1-44

SUGITA N. (1917a)
Comparative Studies on the Growth of the Cerebral Cortex. I. On the Changes in the Size and Shape of the Cerebrum during the Postnatal Growth of the Brain. Albino Rat.
J. Comp. Neurol. 28: 495-510

SUGITA N. (1917b)
Comparative Studies on the Growth of the Cerebral Cortex. II. On the Increase of the Thickness of the Cerebral Cortex during the Postnatal Growth of the Brain. Albino Rat.
J. Comp. Neurol. 28: 511-591

SUGITA N. (1918c)
Comparative Studies on the Growth of the Cerebral Cortex. V. Part I. On the Area of the Cortex and on the Number of Cells in a Unit Volume, Measured on the Frontal and Sagittal Sections of the Albino Rat Brain, together with the Changes in these Characters According to the Growth of the Brain.
J. Comp. Neurol. 29: 61-96

SUGITA N. (1918d)
Comparative Studies on the Growth of the Cerebral Cortex. VI. Part I. On the Increase in Size and on the Developmental Changes of Some Nerve Cells in the Cerebral Cortex of the Albino Rat during the Growth of the Brain.
J. Comp. Neurol. 29: 119-151

THEWS G. (1959)
Die Sauerstoffdiffusion im Gehirn.
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 270: 11-12

TILNEY F., CASAMAJOR L. (1917)
The Development of Hemal Channels in the Central Nervous System of the Albino Rat.
Anat. Rec. 11: 425-428

TILNEY F., KUBIE L.S. (1931)
Behaviour in its Relation to Development of the Brain.
Bull. Neurol. Inst. N.Y. 1: 231-257

TYLER D.B., HARREVELD van A. (1942)
The Respiration of the Developing Brain.
Amer. J. Physiol. 600-603

VERLEY R., AXELRAD H. (1975)
Postnatal Ontogenesis of Potentials Elicited in the Cerebral Cortex by Afferent Stimulation.
Neurosci. Letters 1: 99-104)

VERNADAKIS A., WOODBURY D. (1965)
Cellular and Extracellular Spaces in Developing Rat Brain.
Arch. Neurol. 12: 283-293

VERNEY C., BERGER B., ADRIEN J., VIGNY A., GAY M. (1982)
Development of the Dopaminergic Innervation of the Rat Cerebral Cortex.
Developm. Brain Res. 5: 41-52

VIGNAL W. (1888)
Recherches sur le developpement de la substance corticale du cerveau et du cervelet.
Arch. Physiol. Norm. Pathol. Paris Ser. IV 2: 311-338

WAELSCH H. (1955)
The Turnover of Components of the Developing Brain; the Blood-Brain-Barrier.
in: WAELSCH H., Biochemistry of the Developing Nervous System, pp. 187-201

WARSHAW J.B., TERRY M.L. (1976)
Cellular Energy Metabolism during Fetal Development. VI. Fatty Acid Oxidation by Developing Brain.
Developm. Biol. 52: 161-166

WEIBEL E.R. (1969)
Stereological Principles for Morphometry in Electron Microscopic Cytology.
Int. Rev. Cytol. 26: 235-302

WEIBEL E.R. (1979)
Stereological Methods. Vol. 1: Practical Methods for Biological Morphometry.
Academic Press, London- New York- Sydney- San Francisco

WELKER C. (1971)
Microelectrode Delineation of Fine Grain Somatotopic Organization of SmI Cerebral Neocortex in Albino Rat.
Brain Res. 26: 259-275

WELKER C. (1976)
Receptive Fields of Barrels in the Somatosensory Neocortex of the Rat.
J. Comp. Neurol. 166: 173-190

WENZEL S. (1971)
Lebensphasen und damit zusammenhängende Daten für 10 Versuchstierarten.
Dissertationsarbeit, Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Univ. Hannover

WHITE E.L. (1978)
Identified Neurons in Mouse SmI Cortex Which Are Postsynaptic to Thalamocortical Axon Terminals: a Combined GOLGI - Electron Microscopic and Degeneration Study.
J. Comp. Neurol. 181: 627-662

WIGGINS R.C. (1982)
Myelin Development and Nutritional Insufficiency.
Brain Res. Rev. 4: 151-176

WILBUR D.O., PATEL M.S. (1974)
Development of Mitochondrial Pyruvate Metabolism in Rat Brain.
J. Neurochem. 22: 709-715

WILHELMS E. (1976)
über die Verteilung von Synapsen im visuellen Cortex der Ratte.
Inaugural-Dissertation, Med. Fak. Univ. Göttingen

WILSON J.E. (1972)
The Relationship between Glycolytic and Mitochondrial Enzymes in the Developing Rat Brain.
J. Neurohem. 19: 223-227

WINGERT F. (1969)
Eine Verallgemeinerung der logistischen Wachstumsfunktion.
Schriftenreihe des Deutschen Rechenzentrums, Heft 5-9, Darmstadt, (jetzt: Gesellschaft für Mathematik und Datenverarbeitung, Rheinstr. 75, 61 Darmstadt 1)

WINICK M. (1970)
Nutrition and Nerve Cell Growth.
Federat. Proc. 29: 1510-1515

WINICK M., NOBLE A. (1965)
Quantitative Changes in DNA, RNA and Protein during Prenatal and Postnatal Growth in the Rat.
Developm. Biol. 12: 451-466

Wise S.P., JONES E.G. (1976)
The Organization and Postnatal Development of the Commissural Projection of the Somatic Sensory Cortex of the Rat.
J. Comp. Neurol. 168: 313-343

WISE S.P., JONES E.G. (1978)
Developmental Studies of Thalamocortical and Commissural Connections in the Rat Somatic Sensory Cortex.
J. Comp. Neurol. 178: 187-208

WISLOCKI G.B., CAMPBELL A.C.P. (1937)
The Unusual Manner of Vascularization of the Brain of the Opossum (Didelphys Virginiana).
Anat. Rec. 67: 177-191

WOLFF J.R. (1976a)
Proceedings: An Ontogenetically Defined Angioarchitecture of the Neocortex.
Arzneim. Forsch. 26: 1239

WOLFF J.R. (1976b)
Quantitative Analysis of Topography and Development of Synapses in the Visual Cortex.
Exp. Brain Res., Suppl. 1: 259-263

WOLFF J.R. (1978)
Ontogenetic Aspects of Cortical Architecture: Lamination.
in: BRAZIER M.A.B., PETSCHE H. (eds.), Architectonics of the Cerebral Cortex, pp. 159-173,Raven Press, New York

WOLFF J.R., CHRONWALL B.M., RICKMANN M. (1978a)
Morphogenetic Relations betweeen Cell Migration and Synaptogenesis in the Necortex of Rat.
in: NEUHOFF V.v. (ed.), Proc. Europ. Soc. Neurochem., pp. 158-173, Verlag Chemie, Weinheim- New York

WOLFF J.R., GOERZ C., BAR TH., GUELDNER F.H. (1975)
Common Morphogenetic Aspects of Various Organotypic Microvascular Patterns.
Microvasc. Res. 10: 373-395

WOLFF J.R., JOO F., DAMES W. (1978b)
Plastic Changes of Dendrites by Continuous GABA Administration in Superior Cervical Ganglion of Adult Rat.
Nature 274: 72-74

WOLFF J.R., WOLFF A. (1977)
Development of Inhibitory Synapses in the Neocortex.
Acta Anat. 99: 355

WOOLSEY T.A., DURHAM D. HARRIS R.M., SIMONS D.J., VALENTINO K.L. (1981)
Somatosensory Development.
in: Development of Perception, Vol. 1, pp. 259-292, Acad. Press, New York

WOOLSEY T.A., VAN DER LOOS H. (1970)
The Structural Organization of Layer IV in the Somatosensory Region (SI) of Mouse Cerebral Cortex. The Description of a Cortical Field Composed of Discrete Cytoarchitectonic Units.
Brain Res. 17: 205-242

YEH Y.Y., GINSBURG J.R., TSO T.B. (1983)
Changes in Lipogenic Capacity and Activities of Ketolytic and Lipogenic Enzymes in Brain Regions of Developing Rats.
J. Neurochem. 40: 99-105

ZECEVIC N.R., MOLLIVER M.E. (1978)
The Origin of the Monoaminergic Innervation of Immature Rat Neocortex: An Ultrastructural Analysis Following Lesions.
Brain Res. 150: 387-397

ZILLES K., ZILLES B., Schleicher A. (1980)
A Quantitative Approach to Cytoarchitectonics.
VI. The Areal Pattern of the Cortex of the Albino Rat.
Anat. Embryol. 159: 335-360

Danksagung

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. Th. BÄR (Max-Planck-Inst.f. Systemphysiologie, Dortmund) für die Überlassung des Themas und zahlreiche Diskussionen und Anregungen.

Herrn Prof. Dr. J.R. WOLFF (Anatomie Göttingen) danke ich für die Erlaubnis zur Benützung der automatischen Meßeinrichtung "Quantimet", Herrn Dr. S. EINS für die Einweisung und Betreuung an diesem Gerät.

Herrn Prof. Dr. W. LANGE (Anatomie München) danke ich für seine Geduld bei meinem Kampf mit den Daten, für die Betreuung und die Korrektur der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. FRICK (Anatomie München) sei gedankt für sein Einverständnis zur Benutzung des Textverarbeitungscomputers seines Instituts.

Schließlich möchte ich den wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern der Anatomischen Institute Aachen und München danken, die durch Diskussionen, Tips und Kaffee sehr zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Die Arbeit wurde unterstützt durch Gelder aus dem DFG-Projekt BA 609/3.

Lebenslauf Martin Trendel

- geboren am 6.11.1954 in Essen als 3. von 4 Kindern der Eheleute Paul und Rita Trendel
- Einschulung zu Ostern 1961 in die kath. Winfriedschule, Essen-Huttrop
- 1965 Wechsel auf das Staatl. Burggymnasium in Essen; Abitur an dieser Schule am 15.5.1973
- April 1973 Anerkennung als Kriegsdienstverweigerer
  Zivildienst von August 1973 bis November 1974 beim Diözesanverband Essen der Deutschen Pfadfinderschaft St. Georg (DPSG)
- ab Wintersemester 1974/75 Studium der Medizin in Bochum
  Ärztliche Vorprüfung am 25.3.1977 in Bochum
- ab Sommersemester 1977 Weiterstudium im Klinischen Studienabschnitt in Aachen
  3. Teil der Ärztlichen Prüfung (Staatsexamen) am 28.4.1981 in Aachen
- Approbation zum Arzt am 20.5.1981 durch den Regierungspräsidenten Köln
- ab 1.9.1981 als vollbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft an der Anatomischen Anstalt der Ludwig Maximilians-Universität, München, Lehrstuhl Prof. Dr. med. W. Lange